

PCT/EP 03/037 86

10/510680

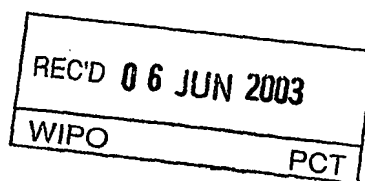
Rec'd PCT 08 OCT 2004



MINISTERIO
DE CIENCIA
Y TECNOLOGIA



Oficina Española
de Patentes y Marcas



CERTIFICADO OFICIAL

Por la presente certifico que los documentos adjuntos son copia exacta de la solicitud de PATENTE de INVENCION número 200200889, que tiene fecha de presentación en este Organismo el 16 de Abril de 2002.

Madrid, 31 de marzo de 2003

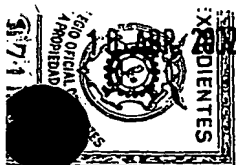
El Director del Departamento de Patentes
e Información Tecnológica.

P.D.

M. MADRUGA

BEST AVAILABLE COPY

PRIORITY DOCUMENT
SUBMITTED OR TRANSMITTED IN
COMPLIANCE WITH
RULE 17.1(a) OR (b)



TERIO
NCIA
OLOGÍA

Oficina Española
Patentes y Marcas

INSTANCIA DE SOLICITUD

NÚMERO DE SOLICITUD

P200200889

(1) MODALIDAD:

☒ PATENTE DE INVENCION ☐ MODELO DE UTILIDAD

(2) TIPO DE SOLICITUD:

- ☐ ADICIÓN A LA PATENTE
☐ SOLICITUD DIVISIONAL
☐ CAMBIO DE MODALIDAD
☐ TRANSFORMACIÓN SOLICITUD PATENTE EUROPEA
☐ PCT: ENTRADA FASE NACIONAL

(3) EXP. PRINCIPAL O DE ORIGEN:

MODALIDAD
N.º SOLICITUD
FECHA SOLICITUD/...../.....

FECHA Y HORA DE PRESENTACIÓN EN LA O.E.P.M.

FECHA Y HORA PRESENTACIÓN EN LUGAR DISTINTO O.E.P.M.

(4) LUGAR DE PRESENTACIÓN:

CÓDIGO

MADRID

218

(5) SOLICITANTES: APELLIDOS O DENOMINACIÓN SOCIAL

NOMBRE

NACIONALIDAD

CÓDIGO PAÍS

DNI/CIF

CNAE

PYME

ALMIRALL PRODESFARMA, S.A.

española

ES

(6) DATOS DEL PRIMER SOLICITANTE:

DOMICILIO Ronda del General Mitre, 151

LOCALIDAD Barcelona 08022

PROVINCIA

PAÍS RESIDENCIA España

NACIONALIDAD española

TELÉFONO

FAX

CORREO ELECTRÓNICO

CÓDIGO POSTAL

CÓDIGO PAÍS

CÓDIGO PAÍS

E S

E S

(7) INVENTORES:

APELLIDOS

NOMBRE

NACIONALIDAD

CÓDIGO PAÍS

1) PRAT QUIÑONES

2) FERNANDEZ FORNER

MARIA

MARIA DOLORS

ESPAÑOLA

"

ES

ES

(8) ☐ EL SOLICITANTE ES EL INVENTOR

☒ EL SOLICITANTE NO ES EL INVENTOR O ÚNICO INVENTOR

(9) MODO DE OBTENCIÓN DEL DERECHO:

☒ INVENC. LABORAL

☐ CONTRATO

☐ SUCESIÓN

(10) TÍTULO DE LA INVENCION:

"NUEVOS DERIVADOS DE PIRROLIDINIO"

(11) EFECTUADO DEPÓSITO DE MATERIA BIOLÓGICA:

☐ SI

☒ NO

(12) EXPOSICIONES OFICIALES: LUGAR

FECHA

(13) DECLARACIONES DE PRIORIDAD:

PAÍS DE ORIGEN

CÓDIGO PAÍS

NÚMERO

FECHA

(14) EL SOLICITANTE SE ACOGE AL APLAZAMIENTO DE PAGO DE TASAS PREVISTO EN EL ART. 162. LEY 11/86 DE PATENTES ☐

(15) AGENTE/REPRESENTANTE: NOMBRE Y DIRECCIÓN POSTAL COMPLETA. (SI AGENTE P.I., NOMBRE Y CÓDIGO) (RELLÉNESE, ÚNICAMENTE POR PROFESIONALES)

D. ALBERTO DE ELZABURU MARQUEZ 232(1)

Miguel Angel, nº 21, 28010 Madrid, España

(16) RELACIÓN DE DOCUMENTOS QUE SE ACOMPAÑAN:

- ☒ DESCRIPCIÓN N.º DE PÁGINAS: 39 ☒ DOCUMENTO DE REPRESENTACIÓN
☒ N.º DE REIVINDICACIONES: 32 ☒ JUSTIFICANTE DEL PAGO DE TASA DE SOLICITUD
☐ DIBUJOS. N.º DE PÁGINAS: ☐ HOJA DE INFORMACIÓN COMPLEMENTARIA
☐ LISTA DE SECUENCIAS N.º DE PÁGINAS: ☐ PRUEBAS DE LOS DIBUJOS
☒ RESUMEN ☐ CUESTIONARIO DE PROSPECCIÓN
☐ DOCUMENTO DE PRIORIDAD ☐ OTROS:
☐ TRADUCCIÓN DEL DOCUMENTO DE PRIORIDAD

FIRMA DEL SOLICITANTE O REPRESENTANTE

Alberto de Elzaburu
por su compañero

(EN COMUNICACIÓN AL DORSO)

FIRMA DEL FUNCIONARIO

NOTIFICACIÓN SOBRE LA TASA DE CONCESIÓN:

Se le notifica que esta solicitud se considerará retirada si no procede al pago de la tasa de concesión; para el pago de esta tasa dispone de tres meses a contar desde la publicación del anuncio de la concesión en el BOPI, más los diez días que establece el art. 81 del R.D. 2245/1986.

ILMO. SR. DIRECTOR DE LA OFICINA ESPAÑOLA DE PATENTES Y MARCAS

Informacion@oepm.es
www.oepm.es

C/. PANAMÁ, 1 · 28071 MADRID



PATENTE

RESUMEN Y GRÁFICO

NÚMERO DE SOLICITUD

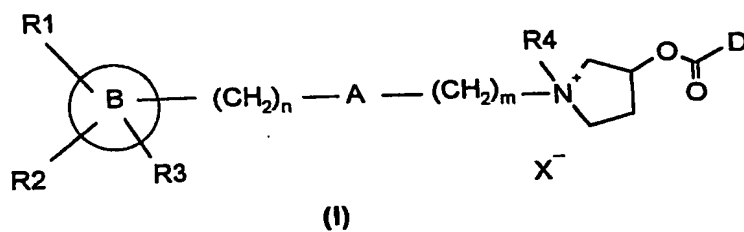
P20 020 0889

FECHA DE PRESENTACIÓN

16 ABR. 2002

RESUMEN (Máx. 150 palabras)

Nuevos derivados de pirrolidinio que tienen la estructura química de fórmula general (I)



y procedimientos para su preparación. composiciones farmacéuticas que los comprenden y su uso en terapia como antagonistas de los receptores muscarínicos M3.

GRÁFICO



12

SOLICITUD DE PATENTE DE INVENCION

P2

| | |
|--------------|--------------------------------------|
| (21) | NÚMERO DE SOLICITUD |
| P2 0200889 | |
| (22) | FECHA DE PRESENTACIÓN |
| 16 ABR. 2002 | |
| (62) | PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA |

| | | | |
|-------------|--------------------|------------|-----------|
| (31) NÚMERO | DATOS DE PRIORIDAD | (32) FECHA | (33) PAÍS |
|-------------|--------------------|------------|-----------|

| |
|--|
| (71) SOLICITANTE (S) |
| ALMIRALL PRODESFARMA, S.A. |
| DOMICILIO Ronda del General Mitre, 151, NACIONALIDAD española Barcelona 08022, España |

| |
|---|
| (72) INVENTOR (ES) |
| MARIA PRAT QUIÑONES Y MARIA DOLORS FERNANDEZ FORNER |

| | |
|------------------------------------|---|
| (51) Int. Cl. | GRÁFICO (SÓLO PARA INTERPRETAR RESUMEN) |
| (54) TÍTULO DE LA INVENCION | |
| "NUEVOS DERIVADOS DE PIRROLIDINIO" | |

| |
|---|
| (57) RESUMEN |
| Nuevos derivados de pirrolidinio que tienen la estructura química de fórmula general (I) |
| <div><p>(I)</p></div> |
| y procedimientos para su preparación. composiciones farmacéuticas que los comprenden y su uso en terapia como antagonistas de los receptores muscarínicos M3. |

NUEVOS DERIVADOS DE PIRROLIDINIO

5 Esta invención se refiere a nuevos derivados de pirrolidinio terapéuticamente útiles, a algunos procedimientos para su preparación y a composiciones farmacéuticas que los contienen.

10 Las nuevas estructuras de acuerdo con la invención son agentes antimuscarínicos con un efecto potente y duradero. En particular, estos compuestos presentan alta afinidad por los receptores muscarínicos M3. Este subtipo de receptor muscarínico está presente en glándulas y músculos lisos y hace de mediador de los efectos excitadores del sistema parasimpático en la secreción glandular y en la contracción del músculo liso visceral (Chapter 6, Cholinergic Transmission, in H.P. Rang et al., Pharmacology, Churchill Livingstone, New York, 1995).

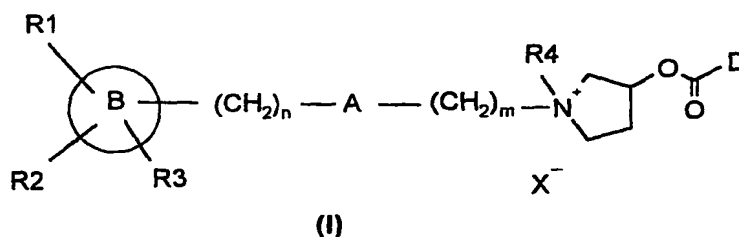
15 Se sabe que los antagonistas de M3 son útiles para tratar enfermedades caracterizadas por un aumento del tono parasimpático, por excesiva secreción glandular y por contracción del músculo liso (R.M. Eglen and S.S. Hegde, (1997), Drug News Perspect., 10(8):462-469).

20 Ejemplos de esta clase de enfermedades son las alteraciones respiratorias tales como: obstrucción pulmonar crónica (COPD, abreviatura de la expresión inglesa *Chronic Obstructive Pulmonary Disease*), bronquitis, hiperreactividad bronquial, asma, tos y rinitis; alteraciones urológicas, tales como incontinencia urinaria, polaquiuria, vejiga neurogénica o inestable, citoespasma y cistitis crónica; trastornos gastrointestinales, tales como: 25 síndrome de intestino irritable, colitis espástica, diverticulitis y ulceración péptica; y trastornos cardiovasculares, tales como la bradicardia sinusal inducida por el vago (Chapter 7, Muscarinic Receptor Agonists and Antagonists, in Goodman and Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics, 10th edition, McGraw Hill, New York, 2001).

30 Los compuestos de la invención pueden utilizarse solos o asociados con otros fármacos eficaces en el tratamiento de estas enfermedades. Por ejemplo, pueden administrarse en combinación con agonistas β_2 , esteroides, fármacos antialérgicos, inhibidores de la fosfodiesterasa IV y/o antagonistas del leucotrieno D4 (LTD4) para un uso simultáneo, 35 separado o secuencial en el tratamiento de una enfermedad respiratoria.

Los nuevos derivados de pirrolidinio de la invención tienen la estructura química de

fórmula (I):



en la que

5

B es un grupo fenilo, naftalenilo, 5,6,7,8-tetrahidronaftalenilo, benzo[1,3]dioxolilo o bifenilo o un grupo heteroaromático de 5 a 10 miembros que contiene uno o más, por ejemplo 1, 2, 3 ó 4, heteroátomos seleccionados de N, O o S;

10

R^1 , R^2 y R^3 representan cada uno independientemente un átomo de hidrógeno o de halógeno, o un grupo hidroxilo, fenilo, $-OR^5$, $-SR^5$, $-NR^5R^6$, $-NHCOR^5$, $-CONR^5R^6$, $-CN$, $-NO_2$, $-COOR^5$ o $-CF_3$ o un grupo alquilo inferior lineal o ramificado, opcionalmente sustituido;

15

o R^1 y R^2 forman juntos un anillo aromático o alicíclico o un grupo heterocíclico;

R^5 y R^6 representan cada uno independientemente un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo inferior lineal o ramificado, opcionalmente sustituido o forman juntos un anillo alicíclico;

20

n es un número entero de 0 a 4;

A representa un grupo seleccionado de $-CH_2-$, $-CH=CR^7-$, $-CR^7=CH-$, $-CR^7R^8-$, $-CO-$, $-O-$, $-S-$, $-S(O)-$, $-S(O)_2-$ y $-NR^7-$, en la que R^7 y R^8 representan cada uno independientemente un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo inferior lineal o ramificado, opcionalmente sustituido, o forman juntos un anillo alicíclico;

25

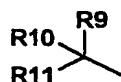
m es un número entero de 0 a 8;

30

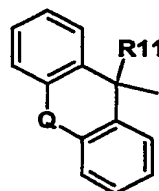
R^4 representa un grupo alquilo inferior;

D representa un grupo de fórmula i) o ii)

i)



ii)



en las que

R^9 representa un grupo seleccionado de fenilo, 2-furilo, 3-furilo, 2-tienilo o 3-tienilo;

R^{10} representa un grupo seleccionado de fenilo, 2-furilo, 3-furilo, 2-tienilo, 3-tienilo o cicloalquilo de C_3-C_7 ;

y R^{11} representa un átomo de hidrógeno o un grupo hidroxilo, metilo o $-CH_2OH$;

estando los grupos cíclicos representados por R^9 y R^{10} opcionalmente sustituidos con uno o dos sustituyentes seleccionados de halógeno, alquilo inferior lineal o ramificado opcionalmente sustituido, hidroxilo, alcoxi opcionalmente sustituido, nitro, ciano, $-CO_2R^{12}$ o $-NR^{12}R^{13}$, en los que R^{12} y R^{13} son idénticos o diferentes y se seleccionan de hidrógeno y grupos alquilo inferior lineales o ramificados, opcionalmente sustituidos;

Q representa un enlace sencillo o un grupo $-CH_2-$, $-CH_2-CH_2-$, $-O-$, $-O-CH_2-$, $-S-$, $-S-CH_2-$ o $-CH=CH-$;

X^- representa un anión farmacéuticamente aceptable de un ácido monovalente o polivalente;

incluyendo todos los estereoisómeros individuales y sus mezclas;

con la condición de que en los compuestos en los que B es fenilo, R^9 es fenilo no sustituido, R^{10} es fenilo no sustituido o cicloalquilo de C_3-C_7 no sustituido, R^{11} es hidrógeno o hidroxilo, no pudiendo entonces la secuencia $-(CH_2)_n-A-(CH_2)_m-$ ser uno de metileno, etileno o propileno.

Otros objetivos de la presente invención son proporcionar procedimientos para preparar dichos compuestos, composiciones farmacéuticas que comprenden una cantidad eficaz de dichos compuestos; el uso de los compuestos en la fabricación de medicamentos para

el tratamiento de enfermedades susceptibles de mejorar por antagonismo de los receptores muscarínicos M3; y métodos de tratamiento de enfermedades susceptibles de mejorar por antagonismo de receptores muscarínicos M3, comprendiendo dichos métodos la administración de los compuestos de la invención a un sujeto que necesite dicho tratamiento.

Ciertos ésteres de 3-pirrolidinol, incluyendo algunos derivados de pirrolidinio, que se encuentran fuera del alcance de la presente invención, han sido descritos en la patente de EE.UU. 2.956.062.

10

En los compuestos de amonio cuaternario de la presente invención, representados por la fórmula (I), se asocia un equivalente de un anión (X^-) con la carga positiva del átomo de N. X^- puede ser un anión de diversos ácidos minerales tales como, por ejemplo cloruro, bromuro, yoduro, sulfato, nitrato, fosfato, o un anión de un ácido orgánico, tal como por ejemplo, acetato, maleato, fumarato, citrato, oxalato, succinato, tartrato, malato, mandelato, trifluoroacetato, metanosulfonato y p-toluenosulfonato. X^- es preferiblemente un anión seleccionado de cloruro, bromuro, yoduro, sulfato, nitrato, acetato, maleato, oxalato, succinato o trifluoroacetato. Más preferiblemente X^- es cloruro, bromuro, trifluoroacetato o metanosulfonato.

20

Como se utiliza en la presente memoria, un grupo alquilo puede ser lineal o ramificado, y es típicamente un grupo alquilo inferior. Un grupo alquilo inferior contiene de 1 a 8, preferiblemente de 1 a 6 y más preferiblemente de 1 a 4, átomos de carbono. En particular se prefiere que dicho grupo alquilo esté representado por un grupo metilo, etilo, propilo, incluyendo i-propilo, o butilo incluyendo n-butilo, sec-butilo y terc-butilo.

25

Los grupos alquilo inferiores opcionalmente sustituidos aquí mencionados incluyen grupos alquilo lineales o ramificados que contienen de 1 a 8, preferiblemente de 1 a 6, más preferiblemente de 1 a 4, átomos de carbono como se ha mencionado antes, que pueden estar sustituidos o no sustituidos en cualquier posición con uno o más sustituyentes, por ejemplo con 1, 2 ó 3 sustituyentes. Cuando están presentes dos o más sustituyentes, cada uno puede ser igual o diferente. El o los sustituyentes son típicamente átomos de halógeno, preferiblemente átomos de flúor o grupos hidroxilo o alcoxi.

30

Los grupos alcoxi aquí mencionados son típicamente grupos alcoxi inferiores, es decir grupos que contienen de 1 a 8, preferiblemente de 1 a 6 y más preferiblemente de 1 a 4, átomos de carbono, siendo la cadena hidrocarbonada lineal o ramificada y estando opcio-

35

nalmente sustituida en cualquier posición con uno o más sustituyentes, por ejemplo con 1, 2 ó 3 sustituyentes. Cuando están presentes dos o más sustituyentes, cada uno puede ser igual o diferente. Los sustituyentes son típicamente átomos de halógeno, preferiblemente átomos de flúor. Los grupos alcoxi preferidos incluyen metoxi, etoxi, n-propoxi, i-propoxi, n-butoxi, sec-butoxi, t-butoxi, difluorometoxi y trifluorometoxi.

Los grupos cicloalquilo y los grupos alicíclicos aquí mencionados, a menos que se especifique otra cosa contienen típicamente de 3 a 8 átomos de carbono, preferiblemente de 3 a 6 átomos de carbono. Los grupos cicloalquilo y anillos alicíclicos de 3 a 6 átomos de carbono incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo y ciclohexilo. Los grupos cicloalquilo que contienen de 3 a 7 átomos de carbono incluyen grupos cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono y cicloheptilo.

Como se utiliza en la presente memoria un anillo o grupo aromático contiene típicamente de 5 a 14, preferiblemente de 5 a 10, átomos de carbono. Ejemplos de grupos aromáticos incluyen fenilo y naftalenilo.

Un grupo heterocíclico o heteroaromático aquí mencionado es generalmente un grupo de 5 a 10 miembros, tal como un grupo de 5, 6 ó 7 miembros, que contiene uno o más heteroátomos seleccionados de N, S y O. Típicamente, están presentes 1, 2, 3 ó 4 heteroátomos, preferiblemente 1 ó 2 heteroátomos. Un grupo heterocíclico o heteroaromático puede ser un solo anillo o dos o más anillos condensados en los que al menos un anillo contiene un heteroátomo. Ejemplos de grupos heterocíclicos incluyen piperidilo, pirrolidilo, piperazinilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, pirrolilo, imidazolilo, imidazolidinilo, pirazolinilo, indolinilo, isoindolinilo, piridilo, pirazinilo, pirimidinilo, piridazinilo, indolizinilo, isoindolilo, indolilo, indazolilo, purinilo, quinolizinilo, isoquinolilo, quinolilo, ftalazinilo, naftiridinilo, quinoxalinilo, quinazolinilo, cinolinilo, pteridinilo, quinclidinilo, triazolilo, pirazolilo, tetrazolilo y tienilo. Ejemplos de grupos heteroaromáticos incluyen piridilo, tienilo, furilo, pirrolilo, imidazolilo, benzotiazolilo, piridinilo, pirazolilo, pirazinilo, pirimidinilo, piridazinilo, indolilo, indazolilo, purinilo, quinolilo, isoquinolilo, ftalazinilo, naftiridinilo, quinoxalinilo, quinazolinilo, cinolinilo, triazolilo y pirazolilo.

Como se utiliza en la presente memoria un átomo de halógeno incluye un átomo de flúor, cloro, bromo o yodo, generalmente un átomo de flúor, cloro o bromo.

Los compuestos preferidos de fórmula (I) son aquellos en los que E representa un grupo

fenilo, pirrolilo, tienilo, furilo, bifenilo, naftalenilo, 5,6,7,8-tetrahidronaftalenilo, benzo[1,3]dioxolilo, imidazolilo o benzotiazolilo. Más preferiblemente B representa un grupo fenilo, tienilo o pirrolilo.

- 5 B puede no estar sustituido o estar sustituido con 1, 2 ó 3 grupos (R^1 a R^3) que pueden estar en cualquier posición en el anillo.

En los compuestos preferidos de la invención R^1 , R^2 y R^3 representan cada uno independientemente un átomo de hidrógeno o halógeno, o un grupo hidroxilo, metilo, terc-butilo, $-\text{CH}_2\text{OH}$, 3-hidroxipropilo $-\text{OMe}$, $-\text{NMe}_2$, $-\text{NHCOMe}$, $-\text{CONH}_2$, $-\text{CN}$, $-\text{NO}_2$, $-\text{COOMe}$ o $-\text{CF}_3$. En los compuestos más preferidos R^1 , R^2 y R^3 son hidrógeno, flúor, cloro o hidroxilo.

15 Generalmente B no está sustituido o está sustituido con un grupo, por ejemplo cuando B es un grupo fenilo puede estar sustituido en la posición 2, 3 ó 4. Ejemplos de grupos fenilo sustituidos que pueden representar B son toliilo incluyendo o-, m- y p-toliilo, 3-cianofenilo, 2-, 3-, y 4-hidroxifenilo y 2-, 3- y 4-fluorofenilo.

20 Los compuestos preferidos de fórmula (I) son aquellos en los que $n = 0$ ó 1; m es un número entero de 1 a 6, particularmente 1, 2 ó 3; y A representa un grupo $-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}=\text{CH}-$, $-\text{CO}-$, $-\text{NMe}-$, $-\text{O}-$ o $-\text{S}-$. Los compuestos más preferidos son aquellos en los que A es un grupo $-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}=\text{CH}-$ o $-\text{O}-$.

25 Otros compuestos preferidos de fórmula (I) son aquellos en los que el grupo pirrolidinio está sustituido en el átomo de nitrógeno con un grupo alquilo de C_1 - C_4 y otro grupo seleccionado de 3-fenoxipropilo, 2-fenoxietilo, 3-fenilalilo, fenetilo, 4-fenilbutilo, 3-fenilpropilo, 3-(2-hidroxifenoxi)propilo, 3-(4-fluorofenoxi)propilo, 2-benciloxietilo, 3-pirrol-1-ilpropilo, 2-tien-2-iletilo, 3-tien-2-ilpropilo, 3-fenilaminopropilo, 3-(metilfenilamino)propilo, 3-fenilsulfanilpropilo, 3-o-toliloxipropilo, 30 3-(2,4,6-trimetilfenoxi)propilo, 3-(2-terc-butil-6-metilfenoxi)propilo, 3-(bifenil-4-iloxi)propilo, 3-(5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-iloxi)-propilo, 3-(naftalen-2-iloxi)propilo, 3-(naftalen-1-iloxi)propilo, 3-(2-clorofenoxi)propilo, 3-(2,4-difluorofenoxi)propilo, 3-(3-trifluorometilfenoxi)propilo, 3-(3-cianofenoxi)propilo, 3-(4-cianofenoxi)propilo, 3-(3-metoxifenoxi)propilo, 35 3-(4-metoxifenoxi)propilo, 3-(benzo[1,3]dioxol-5-iloxi)propilo, 3-(2-carbamoiifenoxi)propilo, 3-(3-dimetilaminofenoxi)propilo, 3-(4-nitrofenoxi)propilo, 3-(3-nitrofenoxi)propilo, 3-(4-acetilaminofenoxi)propilo,

3-(4-metoxicarbonilfenoxi)propilo, 3-[4-(3-hidroxipropil)fenoxi]propilo,
 3-(2-hidroximetilfenoxi)propilo, 3-(3-hidroximetilfenoxi)propilo,
 3-(4-hidroximetilfenoxi)propilo, 3-(2-hidroxifenoxi)propilo, 3-(4-hidroxifenoxi)propilo,
 3-(3-hidroxifenoxi)propilo, 4-oxo-4-tien-2-ilbutilo,
 5 3-(1-metil-[1H]-imidazol-2-ilsulfanil)propilo, 3-(benzotiazol-2-iloxi)propilo,
 3-benciloxipropilo, 6-(4-fenilbutoxi)hexilo, 4-fenoxibutilo, 4-(4-fluorofenil)-4-
 oxobutilo o 4-oxo-4-fenilbutilo.

Más preferidos son los compuestos en los que el grupo pirrolidinio está sustituido en el
 10 átomo de nitrógeno con un grupo alquilo de C₁-C₄ y otro grupo seleccionado de 3-
 fenoxipropilo, 2-fenoxietilo, 3-fenilalilo, fenetilo, 3-fenilpropilo, 3-(3-
 hidroxifenoxi)propilo, 3-(4-fluorofenoxi)propilo, 3-tien-2-ilpropilo, 4-oxo-4-tien-2-
 ilbutilo, 2-benciloxietilo, 3-o-toliloxipropilo, 3-(3-cianofenoxi)propilo, 3-
 (metilfenilamino)propilo, 3-fenilsulfanilpropilo, 4-oxo-4-fenilbutilo, 4-(4-fluorofenil)-
 15 4-oxobutilo, 3-(2-clorofenoxi)propilo, 3-(2,4-difluorofenoxi)propilo, 3-(4-
 metoxifenoxi)propilo y 3-(benzo[1,3]dioxol-5-iloxi)propilo.

Ejemplos de compuestos especialmente preferidos son aquellos en los que el grupo pi-
 rrolidinio está sustituido en el átomo de nitrógeno con un grupo alquilo de C₁-C₄ y otro
 20 grupo seleccionado de 3-fenoxipropilo, 2-fenoxietilo, 3-fenilalilo, fenetilo, 3-
 fenilpropilo, 3-(3-hidroxifenoxi)propilo, 3-(4-fluorofenoxi)propilo, 4-(4-fluorofenil)-4-
 oxobutilo o 3-tien-2-ilpropilo.

Otros compuestos preferidos de fórmula (I) son aquellos en los que D es un grupo de
 25 fórmula i), y en los que R⁹ es un grupo seleccionado de fenilo, 2-tienilo o 2-furilo; R¹⁰
 es un grupo seleccionado de fenilo, 2-tienilo, ciclohexilo o ciclopentilo; y R¹¹ es un
 grupo hidroxil.

Son también compuestos preferidos de fórmula (I) aquellos en los que D es un grupo de
 30 fórmula ii) y en los que Q es un enlace sencillo o un átomo de oxígeno y R¹¹ es un áto-
 mo de hidrógeno o un grupo hidroxil.

Los compuestos de la presente invención representados por la fórmula (I) antes descri-
 tos tienen un nitrógeno cuaternario asimétrico en el anillo pirrolidinio y tienen también
 35 uno o más carbonos asimétricos, por ejemplo el carbono en la posición 3 del anillo pi-
 rrolidinio; el carbono sustituido con R⁹, R¹⁰ y R¹¹ en los compuestos de fórmula (I) en
 los que D es un grupo de fórmula i); o el carbono que está unido al grupo carbonilo en

los compuestos de fórmula (I) en los que D es un grupo de fórmula ii). Cada uno de estos cuatro átomos asimétricos puede tener configuración R o S. Los isómeros solos y las mezclas de los isómeros entran dentro del alcance de la invención.

5 Los compuestos individuales particulares de la invención incluyen:

- Trifluoroacetato de 3-(2-hidroxi-2,2-ditien-2-ilacetoxi)-1-metil-1-fenetilpirrolidinio
Bromuro de 3-(2-hidroxi-2,2-ditien-2-ilacetoxi)-1-metil-1-(2-fenoxietil)pirrolidinio
Bromuro de 3-(2-hidroxi-2,2-ditien-2-ilacetoxi)-1-metil-1-(3-tien-2-ilpropil)pirrolidinio
10 Bromuro de 3-(2-hidroxi-2,2-ditien-2-ilacetoxi)-1-metil-1-(3-fenoxipropil)pirrolidinio
Trifluoroacetato de 3-(2-hidroxi-2,2-ditien-2-ilacetoxi)-1-metil-1-(3-fenilalil)pirrolidinio
Trifluoroacetato de 3-(2-hidroxi-2,2-ditien-2-ilacetoxi)-1-metil-1-(4-oxo-4-tien-2-ilbutil)pirrolidinio
15 Trifluoroacetato de 1-[4-(4-fluorofenil)-4-oxobutil]-3-(2-hidroxi-2,2-ditien-2-ilacetoxi)-1-metilpirrolidinio
Trifluoroacetato de 1-etil-3-(2-hidroxi-2,2-ditien-2-ilacetoxi)-1-[3-(3-hidroxifenoxi)propil]pirrolidinio
Trifluoroacetato de 3-(2-hidroxi-2,2-ditien-2-ilacetoxi)-1-metil-1-(3-pirrol-1-ilpropil)pirrolidinio
20 Trifluoroacetato de 3-(2-hidroxi-2,2-ditien-2-ilacetoxi)-1-metil-1-[6-(4-fenilbutoxi)hexil]pirrolidinio
Trifluoroacetato de 1-(2-benciloxietil)-3-(2-ciclohexil-2-fur-2-il-2-hidroxiacetoxi)-1-metilpirrolidinio
25 Trifluoroacetato de 1-[3-(3-cianofenoxi)propil]-3-(2-ciclohexil-2-fur-2-il-2-hidroxiacetoxi)-1-metilpirrolidinio
Trifluoroacetato de 3-(2-ciclohexil-2-fur-2-il-2-hidroxiacetoxi)-1-metil-1-[3-(naftalen-1-iloxi)propil]pirrolidinio
Trifluoroacetato de 3-(2-ciclohexil-2-fur-2-il-2-hidroxiacetoxi)-1-metil-1-[3-(metilfenilamino)propil]pirrolidinio
30 Trifluoroacetato de 3-(2-ciclohexil-2-fur-2-il-2-hidroxiacetoxi)-1-etil-1-(3-fenilsulfanilpropil)pirrolidinio
Trifluoroacetato de 1-[3-(benzotiazol-2-iloxi)propil]-3-(2-ciclohexil-2-fur-2-il-2-hidroxiacetoxi)-1-metilpirrolidinio
35 Bromuro de 3-(2-ciclopentil-2-hidroxi-2-fenilacetoxi)-1-metil-1-(3-fenoxipropil)pirrolidinio
Trifluoroacetato de 3-(2-ciclopentil-2-hidroxi-2-fenilacetoxi)-1-metil-1-[3-(2,4,6-

- trimetilfenoxi)propil]pirrolidinio
 Trifluoroacetato de 1-[3-(2-clorofenoxi)propil]-3-(2-ciclopentil-2-hidroxi-2-fenilacetoxi)-1-metilpirrolidinio
 Trifluoroacetato de 3-(2-ciclopentil-2-hidroxi-2-fenilacetoxi)-1-metil-1-[3-(3-trifluorometilfenoxi)propil]pirrolidinio
 5 Trifluoroacetato de 1-[3-(bifenil-4-iloxi)propil]-3-(2-ciclopentil-2-hidroxi-2-fenilacetoxi)-1-metilpirrolidinio
 Trifluoroacetato de 3-(2-ciclopentil-2-hidroxi-2-fenilacetoxi)-1-[3-(2,4-difluorofenoxi)propil]-1-metilpirrolidinio
 10 Trifluoroacetato de 3-(2-ciclopentil-2-hidroxi-2-fenilacetoxi)-1-etil-1-[3-(4-metoxifenoxi)propil]-pirrolidinio
 Trifluoroacetato de 3-(2-ciclopentil-2-hidroxi-2-fenilacetoxi)-1-metil-1-[3-(5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-iloxi)propil]pirrolidinio
 Trifluoroacetato de 3-(2-ciclopentil-2-hidroxi-2-fenilacetoxi)-1-metil-1-[3-(1-metil-1H-imidazol-2-ilsulfanil)propil]pirrolidinio
 15 Bromuro de 1-metil-1-fenetil-3-(9H-xanten-9-ilcarboniloxi)pirrolidinio
 Bromuro de 1-metil-1-(3-fenoxipropil)-3-(9H-xanten-9-ilcarboniloxi)pirrolidinio
 Trifluoroacetato de 1-[3-(benzo[1,3]dioxol-5-iloxi)propil]-1-metil-3-(9H-xanten-9-ilcarboniloxi)pirrolidinio
 20 Trifluoroacetato de 1-[3-(2-carbamoilfenoxi)propil]-1-metil-3-(9H-xanten-9-ilcarboniloxi)pirrolidinio
 Trifluoroacetato de 1-[3-(3-dimetilaminofenoxi)propil]-1-metil-3-(9H-xanten-9-ilcarboniloxi)pirrolidinio
 Trifluoroacetato de 1-[3-(4-acetilaminofenoxi)propil]-1-metil-3-(9H-xanten-9-ilcarboniloxi)pirrolidinio
 25 Trifluoroacetato de 1-[3-(4-metoxicarbonilfenoxi)propil]-1-metil-3-(9H-xanten-9-ilcarboniloxi)pirrolidinio
 Trifluoroacetato de 1-metil-1-[3-(4-nitrofenoxi)propil]-3-(9H-xanten-9-ilcarboniloxi)pirrolidinio, y
 30 Trifluoroacetato de 1-[3-(4-hidroximetilfenoxi)propil]-1-metil-3-(9H-xanten-9-ilcarboniloxi)pirrolidinio.

Isómeros particulares de los compuestos de la invención incluyen:

- 35 Bromuro de (3R)-3-(2-hidroxi-2,2-ditien-2-ilacetoxi)-1-metil-1-fenetilpirrolidinio
 Bromuro de (1*, 3R)-3-(2-hidroxi-2,2-ditien-2-ilacetoxi)-1-metil-1-fenetilpirrolidinio (diastereoisómero 1)

- Bromuro de (1*, 3R)-3-(2-hidroxi-2,2-ditien-2-ilacetoxi)-1-metil-1-fenetilpirrolidinio (diastereoisómero 2)
- Bromuro de (3S)-3-(2-hidroxi-2,2-ditien-2-ilacetoxi)-1-metil-1-fenetilpirrolidinio
- Bromuro de (3R)-3-(2-hidroxi-2,2-ditien-2-ilacetoxi)-1-metil-1-(2-fenoxietil)pirrolidinio
- 5 Bromuro de (1*, 3R)-3-(2-hidroxi-2,2-ditien-2-ilacetoxi)-1-metil-1-(2-fenoxietil)pirrolidinio (diastereoisómero 1)
- Bromuro de (1*, 3R)-3-(2-hidroxi-2,2-ditien-2-ilacetoxi)-1-metil-1-(2-fenoxietil)pirrolidinio (diastereoisómero 2)
- 10 Bromuro de (3S)-3-(2-hidroxi-2,2-ditien-2-ilacetoxi)-1-metil-1-(2-fenoxietil)pirrolidinio
- Bromuro de (1*, 3S)-3-(2-hidroxi-2,2-ditien-2-ilacetoxi)-1-metil-1-(2-fenoxietil)pirrolidinio (diastereoisómero 1)
- Bromuro de (1*, 3S)-3-(2-hidroxi-2,2-ditien-2-ilacetoxi)-1-metil-1-(2-fenoxietil)pirrolidinio (diastereoisómero 2)
- 15 Bromuro de (3R)-3-(2-hidroxi-2,2-ditien-2-ilacetoxi)-1-metil-1-(3-tien-2-ilpropil)pirrolidinio
- Bromuro de (3R)-3-(2-hidroxi-2,2-ditien-2-ilacetoxi)-1-metil-1-(3-fenoxipropil)pirrolidinio
- Bromuro de (1*, 3R)-3-(2-hidroxi-2,2-ditien-2-ilacetoxi)-1-metil-1-(3-fenoxipropil)pirrolidinio (diastereoisómero 1)
- 20 Bromuro de (1*, 3R)-3-(2-hidroxi-2,2-ditien-2-ilacetoxi)-1-metil-1-(3-fenoxipropil)pirrolidinio (diastereoisómero 2)
- Bromuro de (3S)-3-(2-Hidroxi-2,2-ditien-2-ilacetoxi)-1-metil-1-(3-fenoxipropil)pirrolidinio
- 25 Trifluoroacetato de (3R)-3-[(2R)-2-ciclohexil-2-fur-2-il-2-hidroxiacetoxi]-1-etil-1-(3-fenilsulfanilpropil)pirrolidinio
- Trifluoroacetato de (3S)-3-[(2R)-2-ciclohexil-2-fur-2-il-2-hidroxiacetoxi]-1-etil-1-(3-fenilsulfanilpropil)pirrolidinio
- Bromuro de (3R)-3-[(2R)-2-ciclopentil-2-hidroxi-2-fenilacetoxi]-1-metil-1-(3-fenoxipropil)pirrolidinio
- 30 Bromuro de (1*, 3R)-3-[(2R)-2-ciclopentil-2-hidroxi-2-fenilacetoxi]-1-metil-1-(3-fenoxipropil)pirrolidinio (diastereoisómero 1)
- Bromuro de (1*, 3R)-3-[(2R)-2-ciclopentil-2-hidroxi-2-fenilacetoxi]-1-metil-1-(3-fenoxipropil)pirrolidinio (diastereoisómero 2)
- 35 Bromuro de (3S)-3-[(2R)-2-ciclopentil-2-hidroxi-2-fenilacetoxi]-1-metil-1-(3-fenoxipropil)pirrolidinio
- Bromuro de (1*, 3S)-3-[(2R)-2-ciclopentil-2-hidroxi-2-fenilacetoxi]-1-metil-1-(3-

fenoxipropil)pirrolidinio (diastereoisómero 1)

Bromuro de (1*,3S)-3-[(2R)-2-ciclopentil-2-hidroxi-2-fenilacetoxi]-1-metil-1-(3-fenoxipropil)pirrolidinio (diastereoisómero 2)

Bromuro de (3R)-3-[(2S)-2-ciclopentil-2-hidroxi-2-fenilacetoxi]-1-metil-1-(3-fenoxipropil)pirrolidinio

Bromuro de (3S)-3-[(2S)-2-ciclopentil-2-hidroxi-2-fenilacetoxi]-1-metil-1-(3-fenoxipropil)pirrolidinio

Bromuro de (3R)-1-metil-1-fenetil-3-(9H-xanten-9-ilcarboniloxi)pirrolidinio

Bromuro de (1*,3R)-1-metil-1-fenetil-3-(9H-xanten-9-ilcarboniloxi)pirrolidinio (diastereoisómero 1)

Bromuro de (1*,3R)-1-metil-1-fenetil-3-(9H-xanten-9-ilcarboniloxi)pirrolidinio (diastereoisómero 2), y

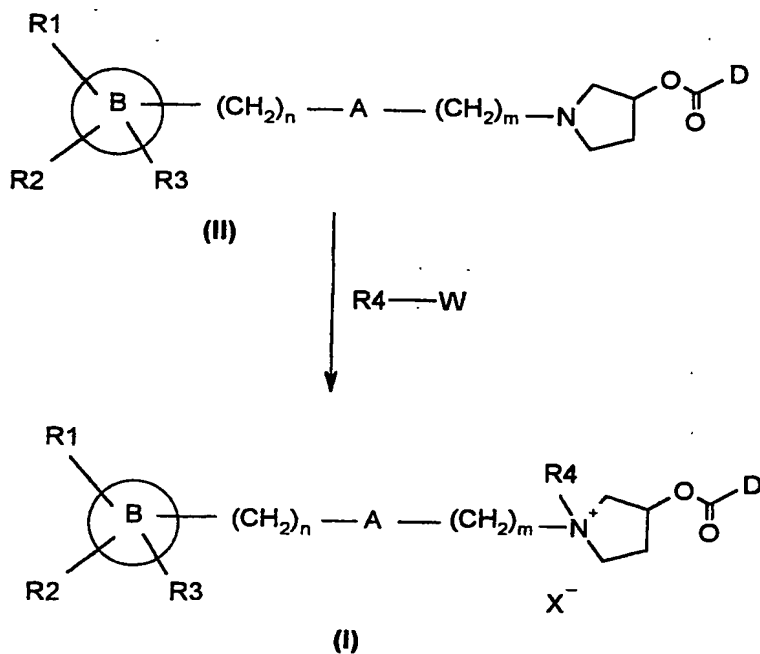
Bromuro de (3S)-1-metil-1-fenetil-3-(9H-xanten-9-ilcarboniloxi)pirrolidinio.

- 15 ((*): configuración sin asignar; pueden producirse tanto el isómero (1R) como el isómero (1S) de los compuestos anteriores. Denominados (1R) y (1S) por conveniencia.

De acuerdo con otra realización, la presente invención proporciona procedimientos para preparar los nuevos derivados de pirrolidinio de fórmula (I). Estos compuestos pueden prepararse siguiendo dos procedimientos diferentes, ilustrados a continuación como método (a) y método (b).

Si siguiendo el método (a), los compuestos de fórmula (I) se obtienen por reacción de un agente de alquilación de fórmula R⁴-W con los compuestos intermedios de fórmula (II).

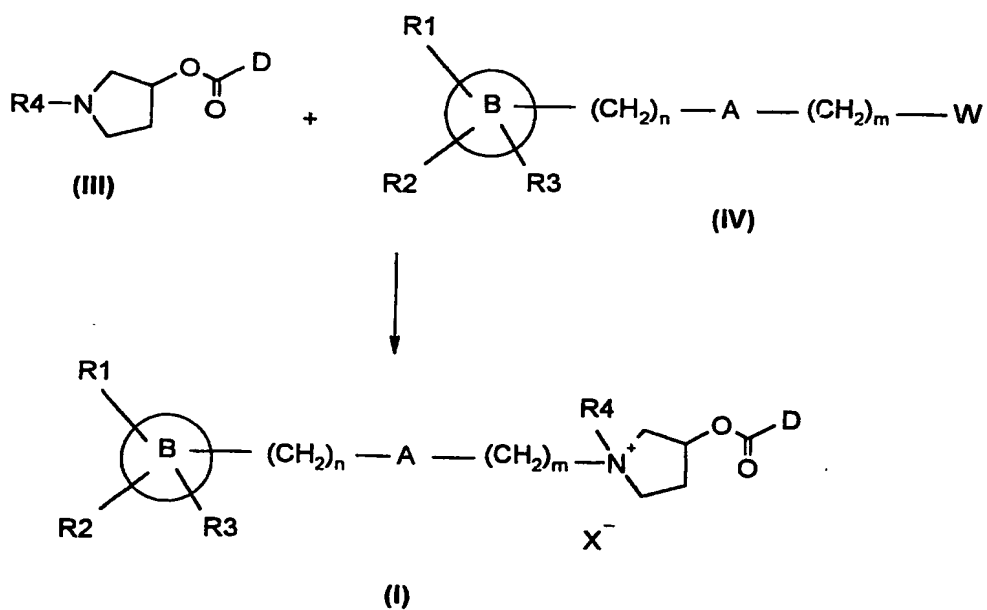
Método a



Siguiendo el método (b), los compuestos de fórmula (I) se preparan por reacción de un agente de alquilación de fórmula (IV) con los compuestos intermedios de fórmula (III).

5

Método b



En las fórmulas (I), (II), (III) y (IV), m, n, A, B, D, R1, R2, R3 y R4 y X⁻ son como se han definido antes.

5 En las fórmulas (IV) y R4-W, W representa cualquier grupo eliminable adecuado, tal como un grupo X como se ha definido antes para los compuestos de fórmula (I). Preferiblemente, W representa un grupo X. Cuando W representa un grupo distinto de X, la sal de amonio cuaternario de fórmula (I) se produce a partir del producto del método (a) o (b) por una reacción de intercambio de acuerdo con los métodos estándar para sustituir el anión W⁻ por el anión X⁻ deseado.

10

Los métodos (a) y (b) pueden llevarse a cabo por procedimientos experimentales conocidos de síntesis convencional, o utilizando métodos de extracción en fase sólida, que permiten la preparación en paralelo de varios compuestos.

15

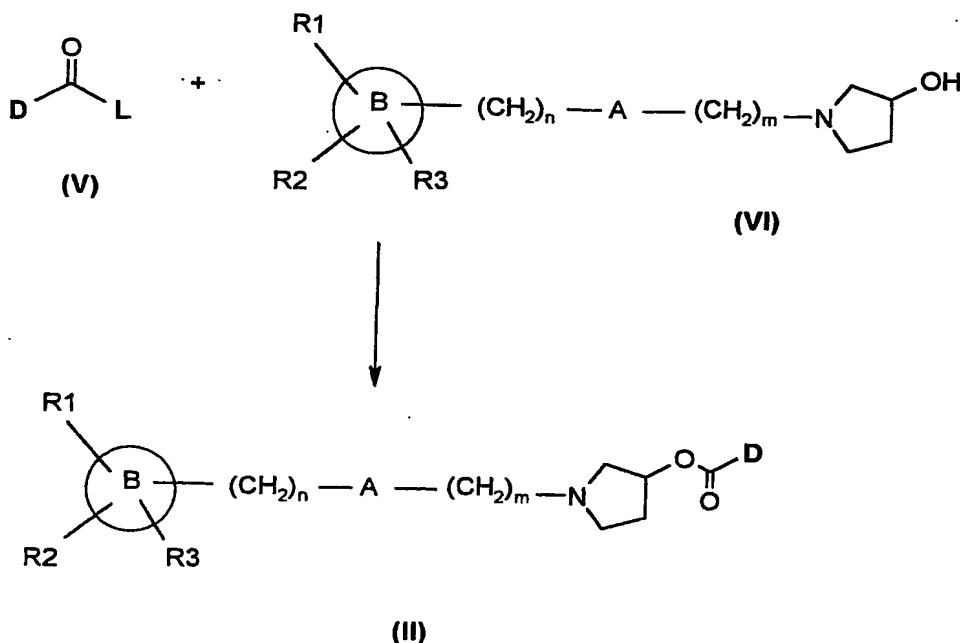
Los diastereoisómeros de los compuestos de fórmula (I) pueden separarse por métodos convencionales, por ejemplo por cromatografía o cristalización.

20

Los compuestos intermedios de fórmula (II) utilizados en el método (a) pueden prepararse por reacción de un compuesto de fórmula (V) con un compuesto de fórmula (VI) como se muestra en el método (c) siguiente.



Método c



En las fórmulas (II), (V) y (VI), m, n, A, B, D, R¹, R² y R³ son como se han definido antes.

5

Los ésteres de pirrolidinol de fórmula (II) pueden convertirse en sales farmacéuticamente aceptables por métodos conocidos en la técnica. Típicamente, un éster de fórmula (II) se trata con un ácido inorgánico u orgánico tal como ácido oxálico, fumárico, maleico, tartárico, succínico o clorhídrico.

10

Los ésteres de pirrolidinol de fórmula (II) que tienen uno o más carbonos asimétricos, incluyen todos los estereoisómeros posibles, los isómeros solos y las mezclas de isómeros.

15

Los diastereoisómeros de los compuestos de fórmula (II) pueden separarse por métodos convencionales, por ejemplo por cromatografía o cristalización. Ciertos compuestos de fórmula (II) son nuevos y entran en el alcance de la presente invención. En particular:

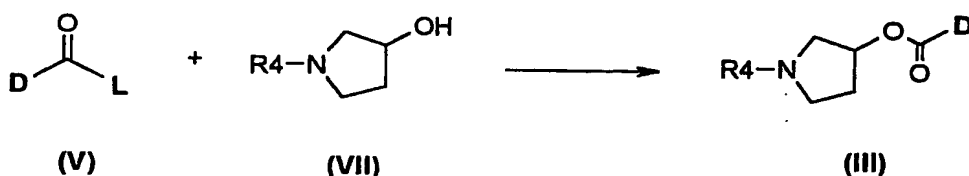
20

éster (3R)-1-(2-fenoxietil)pirrolidin-3-ílico del ácido 2-hidroxi-2,2-ditien-2-ilacético
 éster (3R)-1-(3-fenoxipropil)pirrolidin-3-ílico del ácido 2-hidroxi-2,2-ditien-2-ilacético
 éster (3R)-1-(3-tien-2-ilpropil)pirrolidin-3-ílico del ácido 2-hidroxi-2,2-ditien-2-ilacético, y

éster (3R)-1- fenetilpirrolidin-3-ílico del ácido 2-hidroxi-2,2-ditien-2-ilacético.

Los compuestos de fórmula (III), utilizados en el método (b) pueden prepararse por reacción de un compuesto de fórmula (V) con un compuesto de fórmula (VII) como se describe en el método (d), ilustrado a continuación.

Método d



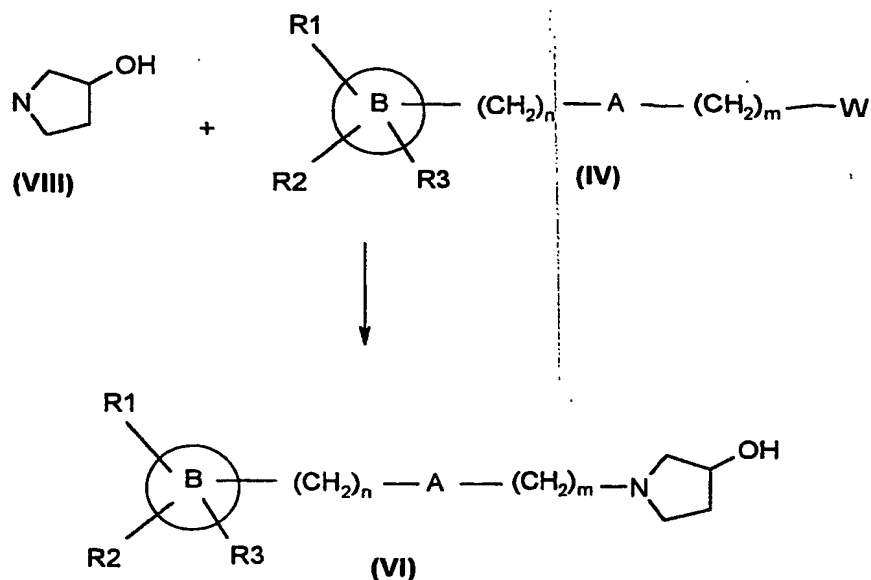
10 En los compuestos de fórmulas (V), (III) y (VII), D y R4 son como se han descrito antes para los compuestos de fórmula (I); y L en la fórmula (V) representa un grupo eliminable. Por ejemplo, L puede ser un átomo de cloro, un grupo imidazol-1-ilo o un grupo alcoxi inferior, tal como un grupo metoxi.

15 Los compuestos intermedios de fórmula (V) pueden prepararse por métodos descritos en la bibliografía como se muestra más adelante en la sección experimental .

Los ésteres de pirrolidinol de fórmula (III) que tienen uno o más carbonos asimétricos, incluyen todos los estereoisómeros posibles, isómeros solos y mezclas de estereoisómeros. Los diastereoisómeros de los compuestos de fórmula (III) pueden separarse por métodos convencionales, por ejemplo por cromatografía o cristalización.

Los compuestos de fórmula (VI), descritos en el método (c) pueden prepararse por reacción de un agente de alquilación de fórmula (IV), en la que W es un halógeno o un éster sulfonato, con el correspondiente pirrolidinol de fórmula (VIII), como se ilustra en el método (e) siguiente.

Método e



En las fórmulas (IV) y (VI), m, n, A, B, R1, R2, R3 y W son como se han definido antes.

5

Ciertos compuestos de fórmula (VI) son nuevos y entran dentro del alcance de la presente invención. En particular:

(3R)-1-(3-fenoxipropil)pirrolidin-3-ol y

10 (3R)-1-(3-tien-2-ilpropil)pirrolidin-3-ol.

Los compuestos de fórmula (VII), descritos en el método (d), que no están comercialmente disponibles pueden prepararse por síntesis de acuerdo con métodos generales, por ejemplo por reacción de un compuesto de fórmula (VIII) con el correspondiente agente de alquilación, o por reacción de un compuesto de fórmula (VIII) con el correspondiente aldehído y un agente reductor. Un ejemplo particular se describe como método (f) en la parte experimental.

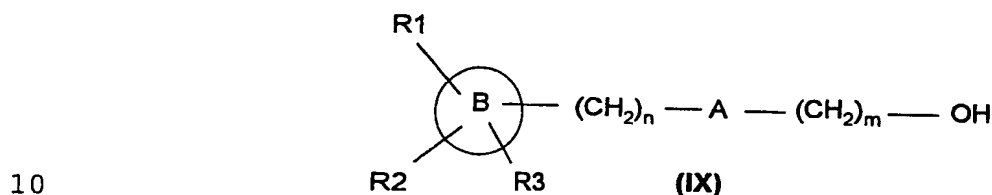
15

Ejemplos de compuestos de fórmula (VIII) que están comercialmente disponibles son pirrolidin-3-ol, (3R)-pirrolidin-3-ol, (3S)-pirrolidin-3-ol.

20

Los compuestos de fórmula (IV), que no están comercialmente disponibles han sido preparados por síntesis de acuerdo con métodos generales. Por ejemplo, los compuestos

en los que n es 0 y A es uno de -O-, -S- o -NR⁷, en donde R⁷ es como se ha definido antes, se obtuvieron por reacción del derivado de alcohol correspondiente o su sal de potasio con un agente de alquilación de fórmula Y-(CH₂)_m-W, en la que W es como se ha definido antes e Y puede ser un átomo de halógeno o un éster sulfonato. Otros ejemplos son compuestos de fórmula (IV), en la que n es al menos 1, que se sintetizaron a partir del derivado de alcohol correspondiente de fórmula (IX) por métodos muy conocidos en la técnica.



Los siguientes ejemplos de preparación están destinados a ilustrar, pero no a limitar los procedimientos experimentales antes descritos.

- 15 Método (a). Preparación de los compuestos de fórmula (I)
 Método (b). Preparación de los compuestos de fórmula (I)
 Método (c). Preparación de los compuestos de fórmula (II)
 Método (d). Preparación de los compuestos de fórmula (III)
 Método (e). Preparación de los compuestos de fórmula (VI) y
 20 Método (f). Preparación de los compuestos de fórmula (VII).

Las estructuras de los compuestos obtenidos se confirmaron por ¹H-RMN y EM. Los espectros de RMN se tomaron utilizando un instrumento Varian 300 MHz. Se expresan los desplazamientos químicos como partes por millón (δ) del tetrametilsilano de referencia interno. La pureza de los compuestos se determinó por HPLC, utilizando cromatografía en fase inversa en un instrumento Waters. Las medidas de las rotaciones ópticas se realizaron utilizando un Polarímetro PERKIN-ELMER 241 MC y se produjeron iones moleculares por espectrometría de masas por ionización por electropulverización en un instrumento Hewlett Packard.

30

Método (a)

Ejemplo 6

Preparación de bromuro de (3R)-3-(2-hidroxí-2,2-dimetil-2-oxoetil)-1-metil-1-(3-

tien-2-ilpropil)pirrolidinio

Se disolvieron 0,3 g (0,00069 mol) de éster (3R)-1-(3-tien-2-ilpropil)pirrolidin-3-ílico del ácido 2-hidroxi-2,2-ditien-2-ilacético (compuesto intermedio I-3) en 4 ml de acetonitrilo y 6 ml de CHCl_3 . A esta solución se añadieron 3,45 ml (0,00345 mol) de una
5 solución 1 M de bromuro de metilo en acetonitrilo. Después de agitar la mezcla a temperatura ambiente bajo una atmósfera de N_2 durante 24 h, se evaporaron los disolventes. Se añadió éter al residuo y la mezcla se agitó hasta obtener un sólido. Este sólido se trató con éter varias veces, se filtró y se lavó con éter. El rendimiento fue 0,34 g (93,2%) del compuesto del epígrafe como una mezcla de dos estereoisómeros.

10 $^1\text{H-RMN}$: mezcla de diastereoisómeros 55:45.

$^1\text{H-RMN}$ (DMSO-d_6): δ 1,95-2,20 (m, 3H), 2,60-2,80 (m, 2H), 2,80-2,90 (m, 1H), 2,94 y 3,10 (s, 3H), 3,20-3,45 (m, 2H), 3,45-3,95 (m, 4H), 5,52 (m, 1H), 6,90-7,05 (m, 4H), 7,10-7,20 (m, 2H), 7,37 (m, 1H), 7,40-7,55 (m, 3H).

EM $[\text{M-Br}]^+$: 448

Ejemplo 9

Preparación de bromuro de (1*,3R)-3-(2-hidroxi-2,2-ditien-2-ilacetoxi)-1-metil-1-(3-fenoxipropil)pirrolidinio (diastereoisómero 1)

Ejemplo 10

20 **Preparación de bromuro de (1*,3R)-3-(2-hidroxi-2,2-ditien-2-ilacetoxi)-1-metil-1-(3-fenoxipropil)pirrolidinio (diastereoisómero 2)**

Siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 6, se prepararon 1,6 g de una mezcla de dos estereoisómeros de bromuro de (3R)-3-(2-hidroxi-2,2-ditien-2-ilacetoxi)-1-metil-1-(3-fenoxipropil)pirrolidinio (compuesto descrito en el Ejemplo 8) a partir de éster
25 (3R)-1-(3-fenoxipropil)pirrolidin-3-ílico del ácido 2-hidroxi-2,2-ditien-2-ilacético, compuesto intermedio I-2, y una solución 1 ml de bromuro de metilo en acetonitrilo. El compuesto resultante se purificó por cromatografía en gel de sílice realizando una elución en gradiente utilizando como eluyente cloroformo más isopropanol (50 \rightarrow 100%). Se reunieron las fracciones apropiadas y se evaporaron dando los dos compuestos del epígrafe. La estructura se confirmó por $^1\text{H-RMN}$.

30 **Diastereoisómero 1** (primer diastereoisómero eluido), se obtuvieron 0,628 g (80,1% basado en un solo isómero).

p.f.: 86,2-89,6°C.

$^1\text{H-RMN}$: : diastereoisómero 1 (diastereoisómero 2 no observado)

35 $^1\text{H-RMN}$ (DMSO-d_6): δ 2,10-2,30 (m, 3H), 2,65-2,80 (m, 1H), 3,0 (s, 3H), 3,50-3,65 (m, 3H), 3,70-3,85 (m, 2H), 3,85-3,95 (m, 1H), 4,05 (m, 2H), 5,54 (m, 1H), 6,90-7,05 (m, 5H), 7,10-7,20 (m, 2H), 7,25-7,35 (m, 2H), 7,50-7,55 (m, 3H).

EM $[M-Br]^+$: 458

(* Configuración no asignada)

Diastereoisómero 2 (segundo diastereoisómero eluido) 0,559 g (71,3% basado en un solo isómero).

5 p.f.: 87,1-89,0°C

1H -RMN: diastereoisómero 2 (diastereoisómero 1 no observado).

1H -RMN (DMSO- d_6): δ 2,05-2,30 (m, 3H), 2,65-2,80 (m, 1H), 3,15 (s, 3H), 3,40-3,55 (m, 2H), 3,55-3,80 (m, 3H), 3,95 (m, 3H), 5,55 (m, 1H), 6,90-7,05 (m, 5H), 7,05-7,20 (m, 2H), 7,30-7,40 (m, 2H), 7,45-7,50 (m, 3H).

10 EM $[M-Br]^+$: 458

(* Configuración no asignada).

Método (b)

15 **Ejemplo 7**

Preparación de bromuro de 3-(2-hidroxi-2,2-ditien-2-ilacetoxi)-1-metil-1-(3-fenoxipropil)pirrolidinio

Se disolvieron 0,66 g (0,002 mol) de éster 1-metilpirrolidin-3-ílico del ácido 2-hidroxi-2,2-ditien-2-ilacético (compuesto intermedio I-7) en 9 ml de $CHCl_3$ y 6 ml de acetonitrilo. Se añadieron 1,6 ml de 3-(bromopropoxi)benceno (2,15 g, 0,01 mol) y la mezcla se agitó durante 72 horas a la temperatura ambiente bajo atmósfera de N_2 . Se evaporaron los disolventes. Se añadió éter al residuo y la mezcla se agitó hasta obtener un sólido. El sólido se trató varias veces con éter, se filtró y lavó con éter. El rendimiento fue 0,75 g (69,4%) del compuesto del epígrafe como una mezcla de 4 estereoisómeros.

25 p.f.: 55,3-56,8°C.

1H -RMN : mezcla de diastereoisómeros 56:44.

1H -RMN (DMSO- d_6): δ 2,05-2,30 (m, 3H), 2,60-2,80 (m, 1H), 2,96 y 3,12 (s, 3H), 3,40-3,50 (m, 1H), 3,50-3,82 (m, 4H), 3,85-4,0 (m, 2H), 4,0-4,10 (m, 1H), 5,52 (m, 1H), 6,90-7,01 (m, 5H), 7,10-7,15 (m, 2H), 7,25-7,35 (m, 2H), 7,42-7,52 (m, 3H)

30 EM $[M-Br]^+$: 458

Ejemplo 4

Preparación del bromuro de (1*,3R)-3-(2-hidroxi-2,2-ditien-2-ilacetoxi)-1-metil-1-(2-fenoxietil)pirrolidinio (diastereoisómero 1)

35 **Ejemplo 5**

Preparación de bromuro de (1*,3R)-3-(2-hidroxi-2,2-ditien-2-ilacetoxi)-1-metil-1-(2-fenoxietil)pirrolidinio (diastereoisómero 2)

Se disolvieron 2 g (0,00618 mol) de éster (3R)-1-metilpirrolidin-3-ílico del ácido 2-hidroxi-2,2-ditien-2-ilacético (compuesto intermedio I-5) en 40 ml de THF y se añadieron 1,86 g (0,00927 mol) de (2-bromoetoxi)benceno. La mezcla se llevó a reflujo durante 81 horas y se agitó 64 horas a la temperatura ambiente. Durante este procedimiento se añadieron 2,46 g más de (2-bromoetoxi)benceno (0,0122 mol) en varias porciones. Después de este tiempo se filtró la mezcla de reacción y el sólido obtenido se lavó con THF y éter. Este sólido (1,5 g) se trató con THF a la temperatura de reflujo durante 30 min, se filtró sin enfriamiento y se lavó con THF y éter dando 0,850 g (52,5%, basado en un solo isómero) del diastereoisómero 1.

10

Las aguas madres de la primera filtración se llevaron a reflujo durante 40 horas más. Se filtró el sólido formado (diastereoisómero 1) y la solución obtenida se diluyó con éter dando un residuo oleoso. Los disolventes se separaron por vertido y el residuo oleoso se disolvió en CHCl_3 . Esta solución se evaporó dando 801 mg de una espuma parda que se purificó por cromatografía sobre gel de sílice utilizando como eluyente CHCl_3 /isopropanol (50:50). Se reunieron las fracciones apropiadas y se evaporaron dando 0,47 g (29% basado en un solo isómero) del diastereoisómero 2.

15

Diastereoisómero 1. (Primer diastereoisómero obtenido).

p.f.: 198,8-199,4°C.

20

^1H -RMN, diastereoisómero 1, 95:5.

^1H -RMN ($\text{DMSO}-d_6$): δ 2,10-2,25 (m, 1H), 2,65-2,82 (m, 1H), 3,20 (s, 3H), 3,60-3,90 (m, 5H), 3,95-4,05 (m, 1H), 4,38 (m, 2H), 5,56 (m, 1H), 6,95-7,05 (m, 5H), 7,10-7,20 (m, 2H), 7,30-7,42 (m, 2H), 7,45-7,60 (m, 3H).

EM $[\text{M}-\text{Br}]^+$: 444

25

(* Configuración no asignada)

Diastereoisómero 2. (Segundo diastereoisómero obtenido)

p.f.: 85,9-87,6°C

^1H -RMN: diastereoisómero 2, 95:5

30

^1H -RMN ($\text{DMSO}-d_6$): δ 2,10-2,25 (m, 1H), 2,65-2,85 (m, 1H), 3,04 (s, 3H), 3,62-3,72 (m, 1H), 3,78-3,90 (m, 4H), 3,97-4,04 (m, 1H), 4,45 (m, 2H), 5,55 (m, 1H), 6,98-7,03 (m, 5H), 7,12-7,16 (m, 2H), 7,32-7,37 (m, 2H), 7,50-7,52 (m, 3H).

EM $[\text{M}-\text{Br}]^+$: 444

(* Configuración no asignada)

35

Ejemplo 11

Preparación de bromuro de (1*,3R)-1-metil-1-fenetil-3-(9H-xanten-9-ilcarbonil-oxi)pirrolidinio (diastereoisómero 1)

Ejemplo 12

Preparación de bromuro de (1*,3R)-1-metil-1-fenetil-3-(9H-xanten-9-ilcarbonil-oxi)pirrolidinio (diastereoisómero 2)

Se disolvieron 0,7 g (0,00226 mol) de éster (3R)-1-metilpirrolidin-3-ílico del ácido 9H-xanten-9-carboxílico (compuesto intermedio I-8) en 15 ml de THF y se añadieron 0,63 g (0,46 ml, 0,0034 mol) de (2-bromoetil)benceno. La mezcla se llevó a reflujo durante 96 horas y se agitó 72 horas a la temperatura ambiente. Durante este proceso se añadieron 1,26 g más de (2-bromoetil)benceno (0,92 ml, 0,0068 mol) en varias porciones. Después de este tiempo se filtró la mezcla de reacción y el sólido obtenido se lavó con THF y éter. El rendimiento fue 0,301 g (53,7%, basado en un solo isómero) del diastereoisómero 1. La estructura fue confirmada por ¹H-RMN.

Se evaporaron las aguas madres y el residuo oleoso (0,450 g) se purificó por cromatografía sobre gel de sílice realizando una elución en gradiente como eluyente cloroformo más isopropanol (25 → 85%). Se reunieron las fracciones apropiadas y se evaporaron dando 0,193 g (34,5% basado en un solo isómero) del diastereoisómero 2.

Diastereoisómero 1. (Primer diastereoisómero obtenido)

p.f.: 232,3-233,1°C

HPLC: diastereoisómero 1, 92,5:7,5

¹H-RMN (DMSO-d₆): δ 2,0-2,15 (m, 1H), 2,55-2,70 (m, 1H), 3,0 (s, 3H), 3,0-3,10 (m, 2H), 3,45-3,75 (m, 5H), 3,85-3,92 (m, 1H), 5,30 (s, 1H), 5,36 (m, 1H), 7,10-7,50 (m, 13H).

EM [M-Br]⁺: 414

(* Configuración no asignada).

Diastereoisómero 2. (Segundo diastereoisómero obtenido)

p.f.: 79,6-81,2°C.

HPLC: diastereoisómero 2, 98,8:1,2

¹H-RMN (DMSO-d₆): δ 2,0-2,10 (m, 1H), 2,55-2,70 (m, 1H), 3,0-3,10 (m, 2H), 3,17 (s, 3H), 3,45-3,55 (m, 2H), 3,55-3,75 (m, 3H), 3,85-3,92 (m, 1H), 5,24 (s, 1H), 5,38 (m, 1H), 7,0-7,15 (m, 4H), 7,25-7,50 (m, 9H).

EM [M-Br]⁺: 414

(* Configuración no asignada).

((*): Configuración no asignada; pueden producirse tanto los isómeros (1R) como los isómeros (1S). Denominados (1R) y (1S) por conveniencia).

Método (c)

Los compuestos de fórmula (V) que son ésteres metílicos pueden prepararse por métodos típicos de ésterificación descritos en la bibliografía a partir del ácido carboxílico correspondiente, o siguiendo los procedimientos descritos en los documentos WO 01/04118 A2 o en ES P200003130, o de acuerdo con los procedimientos descritos en la bibliografía: FR 2012964; Larsson, L et al. Acta Pharm. Suec. (1974), 11(3), 304-308; Nyberg, K. et al. Acta Chem. Scand. (1970), 24, 1590-1596; Cohen, V.I. et al. J. Pharm. Sciences (1992), 81, 326-329; E. Atkinson et al. J. Med. Chem. (1977), 20 (12), 1612-1617.

Compuesto intermedio I-1

Preparación de éster (3R)-1-(2-fenoxietil)pirrolidin-3-ílico del ácido 2-hidroxi-2,2-ditien-2-ilacético

Se disolvieron 1,33 g de éster metílico del ácido 2-hidroxi-2,2-ditien-2-ilacético (0,0052 mol) en 40 ml de tolueno. A esta solución se añadieron 1,08 g (0,0052 mol) de (3R)-1-(2-fenoxietil)pirrolidin-3-ol (compuesto intermedio I-9) y 0,104 g (0,0026 mol) de HNA (dispersión al 60% en aceite mineral). La mezcla se agitó 30 min a la temperatura ambiente, se llevó a reflujo durante 45 minutos y a continuación se llevó a reflujo con separación continua del destilado durante 1,5 horas sustituyendo por tolueno reciente cuando fuera necesario. La mezcla enfriada se extrajo con HCl 2N, la capa acuosa se alcalinizó con K₂CO₃ y se extrajo con CHCl₃. La capa orgánica se lavó con agua, se secó sobre Na₂SO₄ y se evaporó proporcionando 1,77 g de un aceite que se purificó por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con cloroformo/etanol/NH₄OH (200:8:1). Se reunieron las fracciones apropiadas y se evaporaron proporcionando 1,22 g del producto del epígrafe en forma de un aceite (54,7%). Este producto se solidificó por formación de la sal oxalato.

Sal oxalato del éster (3R)-1-(2-fenoxietil)pirrolidin-3-ílico del ácido 2-hidroxi-2,2-ditien-2-ilacético: 1,03 g (0,0024 mol) de la base libre se trataron con ácido oxálico (0,216 g, 0,0024 mol) en acetona/éter. Se obtuvo un sólido blanco que se filtró y lavó con éter. El rendimiento fue 0,91 g (73,4%).

p.f.: 134°C

¹H-RMN (DMSO-d₆): δ 1,80-1,95 (m, 1H), 2,20-2,35 (m, 1H), 2,90-3,25 (m, 5H), 3,25-3,35 (m, 1H), 4,16 (t, 2H), 5,33 (m, 1H), 6,95-7,0 (m, 5H), 7,10-7,15 (m, 2H), 7,25-7,35 (m, 2H), 7,45-7,50 (m, 2H).

EM [M+1]⁺: 430

El éster metílico del ácido 2-hidroxi-2,2-ditien-2-ilacético puede prepararse como se ha descrito en Nyberg, K. et al. Acta Chem. Scand. (1970), 24, 1590-1596.

Compuesto intermedio I-2

5 Preparación del éster (3R)-1-(3-fenoxipropil)pirrolidin-3-ílico del ácido 2-hidroxi-2,2-ditien-ilacético

Preparado como se ha descrito en el compuesto intermedio I-1 a partir del éster metílico del ácido 2-hidroxi-2,2-ditien-2-ilacético y de (3R)-1-(3-fenoxipropil)pirrolidin-3-ol (compuesto intermedio I-10). El rendimiento era 0,85 g (49%) del producto del epígrafe
10 en forma de un aceite. Una porción de este producto se solidificó por formación de la sal oxalato.

Sal oxalato del (3R)-1-(3-fenoxipropil)pirrolidin-3-ílico del ácido 2-hidroxi-2,2-ditien-2-ilacético: se trataron 0,3 g (0,000676 mol) de la base libre con ácido oxálico (0,060 g,
15 0,00067 mol) en acetona/éter. Se obtuvo un sólido que se separó por filtración y se lavó con éter. El rendimiento fue 0,24 g (67%).

p.f.: 115,6-117,2°C

¹H-RMN (DMSO-d₆): δ 1,90-2,05 (m, 3H), 2,20-2,40 (m, 1H), 2,90-3,25 (m, 5H), 3,40-
3,50 (m, 1H), 4,0 (t, 2H), 5,38 (m, 1H), 6,90-7,0 (m, 5H), 7,10-7,15 (m, 2H), 7,25-7,35
20 (m, 2H), 7,45-7,50 (m, 2H).

EM [M+1]⁺: 444

Compuesto intermedio I-3

25 Preparación del éster (3R)-1-(3-tien-2-ilpropil)pirrolidin-3-ílico del ácido 2-hidroxi-2,2-ditien-2-ilacético

Preparado como se ha descrito en el compuesto intermedio I-1 a partir del éster metílico del ácido 2-hidroxi-2,2-ditien-2-ilacético y (3R)-1-(3-tien-2-ilpropil)pirrolidin-3-ol (compuesto intermedio I-11). El rendimiento fue 0,83 g (49,1%) del producto del epígrafe
30 en forma de un aceite. Se solidificó una porción de este producto por formación de la sal oxalato.

Sal oxalato del éster (3R)-1-(3-tien-2-ilpropil)pirrolidin-3-ílico del ácido 2-hidroxi-2,2-ditien-2-ilacético: 0,3 g (0,00069 mol) de la base libre se trató con ácido oxálico (0,062 g, 0,00069 mol) en acetona/éter. Se obtuvo un sólido que se filtró y lavó con éter. El
35 rendimiento fue 0,27 g (75%).

p.f.: 112,6-114,1 °C

¹H-RMN (DMSO-d₆): δ 1,80-2,05 (m, 3H), 2,20-2,40 (m, 1H), 2,70-3,0 (m, 4H), 3,0-

3,30 (m, 3H), 3,40-3,55 (m, 1H), 5,37 (m, 1H), 6,85-7,05 (m, 4H), 7,10-7,20 (m, 2H), 7,30-7,40 (m, 1H), 7,45-7,50 (m, 2H), 8-10 (banda ancha, 3H).
EM $[M+1]^+$: 434

5 **Compuesto intermedio I-4**

Preparación de éster (3R)-1-fenetilpirrolidin-3-ílico del ácido 2-hidroxi-2,2-ditien-2-ilacético

Preparado como se ha descrito en el compuesto intermedio I-1 a partir del éster metílico del ácido 2-hidroxi-2,2-ditien-2-ilacético y (3R)-1-fenetilpirrolidin-3-ol (compuesto intermedio I-12). El rendimiento era 0,98 g (50,5% del producto del epígrafe).

p.f.: 114,3-115,7°C

^1H -RMN (CDCl_3) : δ 1,85-1,95 (m, 1H), 2,20-2,35 (m, 1H), 2,50-2,62 (m, 1H), 2,62-2,82 (m, 6H), 2,85-3,0 (m, 1H), 4,92 (singlete ancho, 1H, OH), 5,35 (m, 1H), 6,92-7,0 (m, 2H), 7,15-7,35 (m, 9H)

15 EM $[M+1]^+$: 414

Método (d)

20 La preparación de los derivados ésteres metílicos de fórmula (V) ha sido descrita en el método (c).

Compuesto intermedio I-5

Preparación del éster (3R)-1-metilpirrolidin-3-ílico del ácido 2-hidroxi-2,2-ditien-2-ilacético

25 Se disolvió 1 g del éster metílico del ácido 2-hidroxi-2,2-ditien-2-ilacético (0,0039 mol) en 30 ml de tolueno. A esta solución se añadieron 0,394 g (0,0039 mol) de (3R)-1-metilpirrolidin-3-ol (compuesto intermedio I-13) y 0,078 g (0,00195 mol) de HNa (dispersión al 60% en aceite mineral). La mezcla se agitó 30 minutos a la temperatura ambiente, se llevó a reflujo durante una hora y a continuación se llevó a reflujo con separación continua del destilado durante 2 horas, añadiendo tolueno de nueva aportación cuando fuera necesario. La mezcla enfriada se extrajo con HCl 2N, se lavó la capa acuosa con un pequeño volumen de acetato de etilo, se alcalinizó con K_2CO_3 sólido y se extrajo 3 veces con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 y se evaporó. El rendimiento fue 0,73 g (58%) del producto del epígrafe
30 (estructura confirmada por ^1H -RMN). Este producto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con cloroformo/etanol/ NH_4OH (200:8:1). Se reunieron las fracciones apropiadas y se evaporaron dando el compuesto del epígrafe.
35

p.f.: 84°C.

^1H -RMN (DMSO- d_6) : δ 1,62-1,75 (m, 1H), 2,10-2,32 (m, 2H), 2,21 (s, 3H), 2,45-2,55 (m, 1H), 2,55-2,70 (m, 2H), 5,18 (m, 1H), 6,95-7,0 (m, 2H), 7,05-7,15 (m, 2H), 7,32 (s, 1H, OH), 7,45-7,50 (m, 2H).

5 EM $[\text{M}+1]^+$: 324

Compuesto intermedio I-6

Preparación del éster (3S)-1-metilpirrolidin-3-ílico del ácido 2-hidroxi-2,2-ditien-2-ilacético

10 Preparado como se ha descrito en el compuesto intermedio I-5 a partir de 0,98 g (0,00385 mol) de éster metílico del ácido 2-hidroxi-2,2-ditien-2-ilacético en 30 ml de tolueno, 0,39 g (0,00385 mol) de (3S)-1-metilpirrolidin-3-ol (compuesto intermedio I-14) y 0,108 g (0,0027 mol) de HNa (dispersión al 60% en aceite mineral). El rendimiento fue 0,31 g (25%) del producto del epígrafe.

15 p.f.: 84°C

^1H -RMN (DMSO- d_6) : δ (Equivalente a I-5)

FM $[\text{M}+1]^+$: 324

Compuesto intermedio I-7

20 Preparación del éster 1-metilpirrolidin-3-ílico del ácido 2-hidroxi-2,2-ditien-2-ilacético

Preparado como se ha descrito en el compuesto intermedio I-5 a partir de éster metílico del ácido 2-hidroxi-2,2-ditien-2-ilacético y 1-metilpirrolidin-3-ol (comercialmente disponible). El rendimiento fue 0,96 g (30%).

25 ^1H -RMN (DMSO- d_6) : δ (Equivalente a I-5)

EM $[\text{M}+1]^+$: 324

Compuesto intermedio I-8

30 Preparación del éster (3R)-1-metilpirrolidin-3-ílico del ácido 9H-xanten-9-carboxílico

Se disolvieron 2 g de ácido 9H-xanten-9-carboxílico (0,0088 mol) en 30 ml de CHCl_3 (etanol libre). La solución se enfrió a 0°C y se añadió 1,08 ml (0,0123 mol) de cloruro de oxalilo y una gota de DMF. La mezcla se agitó y dejó calentar hasta la temperatura ambiente. Después de una hora a esta temperatura se evaporaron los disolventes y el residuo se disolvió en CHCl_3 y se evaporó de nuevo. Este procedimiento se repitió dos veces. El sólido obtenido (2,19 g) se disolvió en 20 ml de CHCl_3 y se añadió a una solución de 0,975 g (0,0097 mol) de (3R)-1-metilpirrolidin-3-ol (compuesto intermedio I-

13) en 15 ml de CHCl_3 enfriado a $0-5^\circ\text{C}$. La mezcla de reacción se dejó calentar hasta la temperatura ambiente y se agitó durante la noche. Se evaporó el disolvente y el residuo se disolvió en tolueno y se extrajo con HCl 2N. La capa acuosa se alcalinizó con K_2CO_3 y se extrajo con CHCl_3 . La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 y se evaporó hasta sequedad proporcionando 2,53 g (93%) del producto del epígrafe en forma de aceite.

^1H -RMN (CDCl_3): δ 1,65-1,85 (m, 1H), 2,05-2,42 (m, 2H), 2,30 (s, 3H), 2,45-2,60 (m, 1H), 2,60-2,80 (m, 2H), 5,0 (s, 1H), 5,05-5,20 (m, 1H), 7,0-7,25 (m, 4H), 7,25-7,40 (m, 4H).

EM $[\text{M}+1]^+$: 310

Este producto se alcalinizó por formación de la sal oxalato.

Sal oxalato del éster (3R)-1-metilpirrolidin-3-ílico del ácido 9H-xanten-9-carboxílico: se trataron 2,53 g (0,0082 mol) de la base libre con ácido oxálico (0,74 g, 0,0082 mol) en acetona/éter. Se obtuvo un sólido que se filtró y lavó con éter. El rendimiento fue 2,48 g (75,8%).

p.f.: $155,0-155,8^\circ\text{C}$.

EM $[\text{M}+1]^+$: 310

La sal sulfato del éster 1-metilpirrolidin-3-ílico del ácido 9H-xanten-9-carboxílico está descrita por B.V. Franko et al., en J. Med. Pharm. Chem. , (1960), 2 (5), 523-540.

Método (e)

Compuesto intermedio I-9

Preparación de (3R)-1-(2-fenoxietil)pirrolidin-3-ol

Se disolvieron 0,5 g (0,0057 mol) de (3R)-pirrolidin-3-ol (comercialmente disponible) en 15 ml de acetonitrilo. A esta solución se añadieron 1,32 g (0,0065 mol) de (2-bromoetoxi)benceno, 0,095 g (0,00057 mol) de KI y 1,57 g de (0,114 mol) de K_2CO_3 .

Esta mezcla se agitó durante 72 h a la temperatura ambiente. El sólido se filtró y el disolvente se evaporó hasta sequedad. Se añadió CHCl_3 al residuo y la solución obtenida se lavó con agua y salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 y el disolvente se evaporó obteniendo 1,43 g de un aceite. Este producto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con cloroformo/metanol/ NH_4OH (90:10:1). El rendimiento fue 1,08 g del compuesto del epígrafe (91,5%).

EM $[\text{M}+1]^+$: 208

^1H -RMN (CDCl_3): δ 1.80 (m, 1H), 2.20 (m, 1H), 2.40 (m, 1H), 2.65 (m, 1H), 2.75-3.10

(m, 4H), 4.10 (t, 2H), 4.35 (m, 1H), 6.95 (m, 3H), 7.30 (m, 2H).

(3R)-1-(2-fenoxietil)pirrolidin-3-ol está descrito en el documento WO 9625417 A1.

Compuesto intermedio I-10

5 Preparación de (3R)-1-(3-fenoxipropil)pirrolidin-3-ol

Preparado como el compuesto intermedio I-9 a partir de (3R)-pirrolidin-3-ol (comercialmente disponible) y (3-bromopropoxi)benceno. El rendimiento fue 2,26 g (71,3%) del compuesto del epígrafe.

EM $[M+1]^+$: 222

10 $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3): δ 1.75 (m, 1H), 2.0 (m, 2H), 2.10-2.40 (m, 2H), 2.50 (m, 1H), 2.60-2.80 (m, 3H), 2.90 (m, 1H), 4.0 (t, 2H), 4.35 (m, 1H), 6.90 (m, 3H), 7.30 (m, 2H).

Compuesto intermedio I-11

Preparación de (3R)-1-(3-tien-2-ilpropil)pirrolidin-3-ol

15 Preparado como el compuesto intermedio I-9 a partir de (3R)-pirrolidin-3-ol (comercialmente disponible) y 2-(3-bromopropil)tiofeno. El rendimiento fue 1,02 g (85%) del compuesto del epígrafe.

EM $[M+1]^+$: 212

20 $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3): δ 1.65-2.0 (m, 3H), 2.10-2.35 (m, 2H), 2.40-2.60 (m, 3H), 2.70 (m, 1H), 2.80-3.0 (m, 3H), 4.35 (m, 1H), 6.80 (m, 1H), 6.90 (m, 1H), 7.10 (m, 1H).

Compuesto intermedio I-12

Preparación de (3R)-1-fenetilpirrolidin-3-ol

25 Preparado como el compuesto intermedio I-9 a partir de (3R)-pirrolidin-3-ol (comercialmente disponible) y (2-bromoetil)benceno. El rendimiento fue 0,91 g (83,5%) del compuesto del epígrafe.

EM $[M+1]^+$: 192

1-fenetilpirrolidin-3-ol está descrito en Zhu, Y-Q . et al, Yao Hsueh Hsueh Pao (1981), 16(3), 199-210.

30 $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3): δ 1.65-1.85 (m, 1H), 2.10-2.40 (m, 2H), 2.55 (m, 1H), 2.65-2.90 (m, 5H), 2.90-3.05 (m, 1H), 4.35 (m, 1H), 7.10-7.40 (m, 5H).

Método (f)

35

Compuesto intermedio I-13

Preparación de (3R)-1-metil-3-pirrolidinol

Se disolvieron 15 g (0,172 mol) de (3R)-pirrolidin-3-ol (comercialmente disponible) en 240 ml de MeOH. Esta solución se enfrió a 10-15°C y se añadieron en pequeñas porciones formaldehído (124,5 ml de una solución al 36% en agua, diluido con 125 ml de MeOH) y NaBH₄ (16,27 g, 0,43 mol), alternativamente durante 1 h, manteniendo la temperatura a 10-15°C. Después de 20 min la mezcla se calentó a temperatura ambiente y la reacción continuó durante una hora. La mezcla de reacción se acidificó con HCl 2N, se agitó durante 20 minutos y se neutralizó con NaHCO₃ sólido. Se evaporaron el MeOH y la mayor parte del agua y el residuo se diluyó con una pequeña cantidad de agua, se alcalinizó con K₂CO₃ sólido y se extrajo exhaustivamente con CHCl₃. Se reunieron las fases orgánicas y se secaron sobre Na₂SO₄. Se evaporó el CHCl₃ dando un aceite que se purificó por destilación de Kugelrohr a presión reducida (0,2-0,3 mbar, 50-60°C en estufa) dando 14,91 g (85,6%) del producto del epígrafe.

¹H-RMN (CDCl₃): δ 1,60-1,80 (m, 1H), 2,10-2,40 (m, 5H), 2,40-2,70 (m, 2H), 2,75-2,95 (m, 1H), 4,20-4,40 (m, 1H), 4,40-4,50 (bs, 1H, OH).

Una muestra de 1 g de este material se trató con 1,5 g de ácido (2R,3R)-tartárico en MeOH/éter obteniendo 2,3 g de la sal tartrato [α]_D = +10,6° (c=1, H₂O)¹.

¹ [α]_D²² = +11,1° (c=9,57, H₂O), Sleevi et al. J. Med. Chem., (1991), Vol 34, nº4, 1314-1328).

20

Compuesto intermedio I-14

Preparación de (3S)-1-metil-3-pirrolidinol

Preparado como el compuesto intermedio I-13 a partir de 2 g de (3S)-pirrolidin-3-ol (comercialmente disponible). El rendimiento fue 1,65 g (71,1%) de un aceite amarillo pálido que no necesariamente tuvo que purificarse por destilación.

25

Este material se trató con 2,5 g de ácido (2S,3S)-tartárico en MeOH/éter obteniendo 3,65 g de la sal tartrato [α]_D = -11,3° (c=1, H₂O)².

² [α]_D²² = -11,5° (c=1, H₂O), Sleevi et al. J. Med. Chem., (1991), Vol 34, nº4, 1314-1328).

30

También incluidas en el alcance de la presente invención están las composiciones farmacéuticas que comprenden, como principio activo, al menos un derivado de pirrolidinio de fórmula (I) asociado con un vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable.

Preferiblemente a la composición se le da una forma adecuada para administración oral.

35

Los vehículos o diluyentes farmacéuticamente aceptables que se mezclan con el com-

puesto o compuestos activos, para formar la composición de esta invención son muy conocidos per se y los excipientes utilizados dependen entre otros del método de administración de la composición.

- 5 Las composiciones de esta invención se adaptan preferiblemente para administración oral. En este caso, la composición para administración oral puede tomar forma de comprimidos, comprimidos con cubierta pelicular, líquido para inhalación, polvo para inhalación y aerosol para inhalación; conteniendo en todos los casos uno o más compuestos de la invención; dichas preparaciones pueden realizarse por métodos muy conocidos
10 en la técnica.

- Los diluyentes que pueden usarse en las preparaciones de la composición incluyen los diluyentes líquidos y sólidos que sean compatibles con el principio activo, junto con agentes colorantes o aromatizantes, si se desean. Los comprimidos o comprimidos con
15 cubierta pelicular pueden contener convenientemente entre 1 y 500 mg, preferiblemente de 5 a 300 mg de principio activo. Las composiciones para inhalación pueden contener entre 1 µg y 1000 µg, preferiblemente de 10 µg a 800 µg de principio activo. En terapia humana, la dosis del compuesto de fórmula (I) depende del efecto y duración del tratamiento deseados; las dosis para adultos están generalmente comprendidas entre 3 mg y
20 300 mg al día en el caso de comprimidos y 10 µg a 800 µg al día en el caso de composición para inhalación.

Acción farmacológica

- 25 Los resultados de la fijación a los receptores muscarínicos humanos y del ensayo de broncoespasmo en cobayas, se obtuvieron como se describe a continuación.

Estudios en los receptores muscarínicos humanos.

- 30 La fijación de [3H]-NMS a receptores muscarínicos humanos se realizó de acuerdo con Waelbroeck et al (1990), Mol. Pharmacol., 38: 267-273. Se realizaron los ensayos a 25°C. Se utilizaron preparaciones de membranas procedentes de células K1 de ovario de hámster chino (CHO) establemente transfectadas que expresan los genes de los receptores muscarínicos M3 humanos.

35

Para determinación de CI_{50} , las preparaciones de las membranas se pusieron en suspensión en DPBS hasta una concentración final de 89 µg/ml para el subtipo M3. La suspen-

5 sión de las membranas se incubó con el compuesto tritiado durante 60 min. Después de incubación, la fracción de la membrana se separó por filtración y se determinó la radiactividad fijada. Se determinó la fijación no específica por adición de atropina 10^{-4} M. Se analizaron al menos seis concentraciones por duplicado para generar curvas de desplazamiento individuales.

10 Los resultados obtenidos muestran que los compuestos de la presente invención tienen altas afinidades para los receptores muscarínicos M3, preferiblemente receptores muscarínicos humanos. Así, la CI_{50} de los compuestos preferidos de la invención es inferior a 35 nM. Los compuestos más preferidos, tales como los compuestos de los ejemplos 1 a 8 descritos a continuación, tienen una CI_{50} inferior a 20 nM.

Ensayo del broncoespasmo en cobayas

15 Los estudios se realizaron de acuerdo con H. Konzett and F. Rössler (1940), Arch. Exp. Path. Pharmacol. 195: 71-74. Se nebulizaron soluciones acuosas de los agentes que se van a ensayar y se inhalaron a cobayas machos ventilados y anestesiados (Dunkin-Hartley). Se determinó la respuesta bronquial a la inoculación de acetilcolina intravenosa antes y después de la administración del fármaco y los cambios en la resistencia pulmonar en diversos momentos se expresaron como porcentaje de la inhibición del broncoespasmo.

20 Los compuestos de la presente invención inhiben la respuesta de broncoespasmo a la acetilcolina con alta potencia y una prolongada duración de acción.

25 De los resultados antes descritos los expertos en la técnica pueden entender fácilmente que los compuestos de la presente invención tienen excelente actividad antimuscarínica M3 y por tanto son útiles para el tratamiento de enfermedades en las que está implicado el receptor muscarínico M3, incluyendo trastornos respiratorios como obstrucción pulmonar crónica (COPD), bronquitis, hiperreactividad bronquial, asma, tos y rinitis; trastornos urológicos tales como incontinencia urinaria, polaquiuria, vejiga neurológica o inestable, citoespasmo y cistitis crónica; trastornos gastrointestinales tales como el síndrome de intestino irritable, colitis espástica, diverticulitis y ulceración péptica; y trastornos cardiovasculares, tales como bradicardia sinusal inducida por el vago.

30 La presente invención proporciona así un compuesto de fórmula (I) o una de sus composiciones farmacéuticamente aceptables, que comprende un compuesto de fórmula (I)

para utilizar en un método de tratamiento de un ser humano o animal por terapia, en particular para el tratamiento de enfermedades o trastornos respiratorios, urológicos o gastrointestinales.

5 La presente invención proporciona además el uso de un compuesto de fórmula (I) o una de sus composiciones farmacéuticamente aceptables que comprende un compuesto de fórmula (I) para la preparación de un medicamento para el tratamiento de una enfermedad o trastorno respiratorio, urológico o gastrointestinal.

10 Además, los compuestos de fórmula (I) y las composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de fórmula (I) pueden utilizarse en un método para tratar una enfermedad o trastorno respiratorio, urológico o gastrointestinal, comprendiendo dicho método administrar a un paciente humano o animal que necesite dicho tratamiento una cantidad eficaz y no tóxica de un compuesto de fórmula (I) o una composición que
15 comprenda un compuesto de fórmula (I).

Además, los compuestos de fórmula (I) y las composiciones que comprenden un compuesto de fórmula (I) pueden utilizarse en combinación con otros fármacos eficaces en el tratamiento de estas enfermedades. Por ejemplo con agonistas β_2 , esteroides, fármacos antialérgicos, inhibidores de la fosfodiesterasa IV y/o inhibidores del leucotrieno D4 (LTD4), para un uso simultáneo, separado o secuencial en el tratamiento de una enfermedad respiratoria.

La presente invención será ilustrada mejor con los siguientes ejemplos. Los ejemplos se dan únicamente para ilustración y no han de considerarse como limitativos de la invención.

Ejemplo 1

Trifluoroacetato de 3-(2-hidroxi-2,2-ditien-2-ilacetoxi)-1-metil-1-fenilpirrolidinio

30 Se obtuvo el compuesto del epígrafe como una mezcla de cuatro estereoisómeros de acuerdo con los métodos (d) y (b) del compuesto intermedio I-7.

El rendimiento de la etapa final fue 90 mg (30%).

EM $[M-CF_3COO]^+$: 428

Ejemplo 2

Bromuro de (3R)-3-(2-hidroxi-2,2-ditien-2-ilacetoxi)-1-metil-1-fenilpirrolidinio

Se obtuvo el compuesto del epígrafe como una mezcla de dos estereoi-

sómeros de acuerdo con los métodos (c) y (a) del compuesto intermedio I-4. El rendimiento de la etapa final fue 0,31 g (84,7%).

p.f.: 143,7-158,6°C

HPLC: mezcla de diastereoisómeros 44:56.

- 5 $^1\text{H-RMN}$ (DMSO- d_6) : δ 2,10-2,30 (m, 1H), 2,65-2,85 (m, 1H), 3,02-3,15 (m, 2H), 3,05 y 3,23 (s, 3H), 3,40-3,85 (m, 5H), 3,90-4,05 (m, 1H), 5,57 (m, 1H), 6,90-6,95 (m, 1H), 7,0-7,05 (m, 1H), 7,05-7,22 (m, 2H), 7,25-7,42 (m, 5H), 7,42-7,60 (m, 3H)

EM $[\text{M-Br}]^+$: 428

10 **Ejemplo 3**

Bromuro de (3R)-3-(2-hidroxi-2,2-ditien-2-ilacetoxi)-1-metil-1-(2-fenoxietil)-pirrolidinio

- 15 Se obtuvo el compuesto del epígrafe como una mezcla de dos estereoisómeros de acuerdo con los métodos (c) y (a) del compuesto intermedio I-1. El rendimiento de la etapa final fue 0,47 g (81,6%).

p.f.: 54,9-65,3°C.

$^1\text{H-RMN}$: mezcla de diastereoisómeros 50:50.

- 20 $^1\text{H-RMN}$ (DMSO- d_6): δ 2,10-2,25 (m, 1H), 2,70-2,82 (m, 1H), 3,05 y 3,21 (s, 3H), 3,64-4,10 (m, 6H), 4,40 y 4,46 (m, 2H), 5,56 (m, 1H), 6,97-7,04 (m, 5H), 7,13-7,17 (m, 2H), 7,33-7,39 (m, 2H), 7,48-7,54 (m, 3H)

EM $[\text{M-Br}]^+$: 444

Ejemplo 4 (descrito en el método (b))

- 25 **Bromuro de (1*,3R)-3-(2-hidroxi-2,2-ditien-2-ilacetoxi)-1-metil-1-(2-fenoxietil)-pirrolidinio (diastereoisómero 1)**

Se obtuvo el compuesto del epígrafe como un único isómero de acuerdo con los métodos (d) y (b) a partir del compuesto intermedio I-5.

El rendimiento de la etapa final fue 0,85 g (52,5% basado en un único isómero).

p.f.: 198,8-199,4°C.

- 30 $^1\text{H-RMN}$: diastereoisómero 1, 95:5

$^1\text{H-RMN}$ (DMSO- d_6): δ 2,10-2,25 (m, 1H), 2,65-2,82 (m, 1H), 3,20 (s, 3H), 3,60-3,90 (m, 5H), 3,95-4,05 (m, 1H), 4,38 (m, 2H), 5,56 (m, 1H), 6,95-7,05 (m, 5H), 7,10-7,20 (m, 2H), 7,30-7,42 (m, 2H), 7,45-7,60 (m, 3H).

EM $[\text{M-Br}]^+$: 444

- 35 (* Configuración no asignada)

Ejemplo 5 (descrito en el método (b))

Bromuro de (1*,3R)-3-(2-hidroxi-2,2-ditien-2-ilacetoxi)-1-metil-1-(2-fenoxietil)-pirrolidinio (diastereoisómero 2)

Se obtuvo el compuesto del epígrafe como un único isómero de acuerdo con los métodos (d) y (b) a partir del compuesto intermedio I-5.

- 5 El rendimiento de la etapa final fue 0,47 g (29% basado en un único isómero).

p.f.: 85,9-87,6°C

¹H-RMN: diastereoisómero 2, 95:5

- 10 ¹H-RMN (DMSO-d₆): δ 2,10-2,25 (m, 1H), 2,65-2,85 (m, 1H), 3,04 (s, 3H), 3,62-3,72 (m, 1H), 3,78-3,90 (m, 4H), 3,97-4,04 (m, 1H), 4,45 (m, 2H), 5,55 (m, 1H), 6,98-7,03 (m, 5H), 7,12-7,16 (m, 2H), 7,32-7,37 (m, 2H), 7,50-7,52 (m, 3H).

EM [M-Br]⁺: 444

(* Configuración no asignada)

Ejemplo 6 (descrito en el método (a))

- 15 **Bromuro de (3R)-3-(2-hidroxi-2,2-ditien-2-ilacetoxi)-1-metil-1-(3-tien-2-ilpropil)-pirrolidinio**

Se obtuvo el compuesto del epígrafe como una mezcla de dos estereoisómeros de acuerdo con los métodos (c) y (a) a partir del compuesto intermedio I-3. El rendimiento de la etapa final fue 0,34 g (93,2%).

- 20 ¹H-RMN: mezcla de diastereoisómeros 55:45

¹H-RMN (DMSO-d₆): δ 1,95-2,20 (m, 3H), 2,60-2,80 (m, 2H), 2,80-2,90 (m, 1H), 2,94 y 3,10 (s, 3H), 3,20-3,45 (m, 2H), 3,45-3,95 (m, 4H), 5,52 (m, 1H), 6,90-7,05 (m, 4H), 7,10-7,20 (m, 2H), 7,37 (m, 1H), 7,40-7,55 (m, 3H).

EM [M-Br]⁺: 448

25

Ejemplo 7 (descrito en el método (b))

Bromuro de 3-(2-hidroxi-2,2-ditien-2-ilacetoxi)-1-metil-1-(3-fenoxipropil)-pirrolidinio

- 30 Se obtuvo el compuesto del epígrafe como una mezcla de cuatro estereoisómeros de acuerdo con los métodos (d) y (b) a partir del compuesto intermedio I-7. El rendimiento de la etapa final fue 0,75 g (69,4%).

p.f.: 55,3-56,8°C.

¹H-RMN, mezcla de diastereoisómeros 56:44

- 35 ¹H-RMN (DMSO-d₆): δ 2,05-2,30 (m, 3H), 2,60-2,80 (m, 1H), 2,96 y 3,12 (s, 3H), 3,40-3,50 (m, 1H), 3,50-3,82 (m, 4H), 3,85-4,0 (m, 2H), 4,0-4,10 (m, 1H), 5,52 (m, 1H), 6,90-7,01 (m, 5H), 7,10-7,15 (m, 2H), 7,25-7,35 (m, 2H), 7,42-7,52 (m, 3H)

EM [M-Br]⁺: 458

Ejemplo 8

Bromuro de (3R)-3-(2-hidroxi-2,2-ditien-2-ilacetoxi)-1-metil-1-(3-fenoxipropil)-pirrolidinio

- 5 Se obtuvo el compuesto del epígrafe como una mezcla de dos estereoisómeros de acuerdo con los métodos (c) y (a) a partir del compuesto intermedio I-2. El rendimiento de la etapa final fue 0,21 g (70%).

HPLC: mezcla de diastereoisómeros 59:41

- ¹H-RMN (DMSO-d₆): δ 2,05-2,30 (m, 3H), 2,65-2,80 (m, 1H), 3,0 y 3,15 (s, 3H), 3,40-3,50 (m, 1H), 3,50-3,85 (m, 4H), 3,85-4,0 (m, 2H), 4,0-4,10 (m, 1H), 5,55 (m, 1H), 6,90-7,05 (m, 5H), 7,10-7,20 (m, 2H), 7,25-7,35 (m, 2H), 7,45-7,55 (m, 3H).

EM [M-Br]⁺: 458

Ejemplo 9 (descrito en el método (a))

- 15 Bromuro de (1*,3R)-3-(2-hidroxi-2,2-ditien-2-ilacetoxi)-1-metil-1-(3-fenoxipropil)-pirrolidinio (diastereoisómero 1)

Se obtuvo el compuesto del epígrafe como un único isómero de acuerdo con los métodos (c) y (a) a partir del compuesto intermedio I-2.

El rendimiento de la etapa final fue 0,628 g (80,1% basado en un único isómero).

- 20 p.f.: 86,2-89,6°C.

¹H-RMN: diastereoisómero 1 (diastereoisómero 2 no observado)

¹H-RMN (DMSO-d₆): δ 2,10-2,30 (m, 3H), 2,65-2,80 (m, 1H), 3,0 (s, 3H), 3,50-3,65 (m, 3H), 3,70-3,85 (m, 2H), 3,85-3,95 (m, 1H), 4,05 (m, 2H), 5,54 (m, 1H), 6,90-7,05 (m, 5H), 7,10-7,20 (m, 2H), 7,25-7,35 (m, 2H), 7,50-7,55 (m, 3H).

- 25 EM [M-Br]⁺: 458

(* Configuración no asignada)

Ejemplo 10 (descrito en el método (a))

- 30 Bromuro de (1*,3R)-3-(2-hidroxi-2,2-ditien-2-ilacetoxi)-1-metil-1-(3-fenoxipropil)-pirrolidinio (diastereoisómero 2)

Se obtuvo el compuesto del epígrafe como un único isómero de acuerdo con los métodos (c) y (a) a partir del compuesto intermedio I-2.

El rendimiento de la etapa final fue 0,559 g (71,3% basado en un único isómero).

p.f.: 87,1-89,0°C.

- 35 ¹H-RMN: diastereoisómero 2 (diastereoisómero 1 no observado)

¹H-RMN (DMSO-d₆): δ 2,05-2,30 (m, 3H), 2,65-2,80 (m, 1H), 3,15 (s, 3H), 3,40-3,55 (m, 2H), 3,55-3,80 (m, 3H), 3,95 (m, 3H), 5,55 (m, 1H), 6,90-7,05 (m, 5H), 7,05-7,20

(m, 2H), 7,30-7,40 (m, 2H), 7,45-7,50 (m, 3H).

EM [M-Br]⁺: 458

(* Configuración no asignada)

5 **Ejemplo 11** (descrito en el método (b))

Bromuro de (1*,3R)-1-metil-1-fenetil-3-(9H-xanten-9-ilcarboniloxi)pirrolidinio (diastereoisómero 1)

Se obtuvo el compuesto del epígrafe como un único isómero de acuerdo con los métodos (d) y (b) a partir del compuesto intermedio I-8.

10 El rendimiento de la etapa final fue 0,301 g (53,7% basado en un único isómero).

p.f.: 232,3-233,1°C

HPLC: diastereoisómero 1, 92,5:7,5

¹H-RMN (DMSO-d₆): δ 2,0-2,15 (m, 1H), 2,55-2,70 (m, 1H), 3,0 (s, 3H), 3,0-3,10 (m, 2H), 3,45-3,75 (m, 5H), 3,85-3,92 (m, 1H), 5,30 (s, 1H), 5,36 (m, 1H), 7,10-7,50 (m, 13H).

15 EM [M-Br]⁺: 414

(* Configuración no asignada)

Ejemplo 12 (descrito en el método (b))

20 **Bromuro de (1*,3R)-1-metil-1-fenetil-3-(9H-xanten-9-ilcarboniloxi)pirrolidinio (diastereoisómero 2)**

Se obtuvo el compuesto del epígrafe como un único isómero de acuerdo con los métodos (d) y (b) a partir del compuesto intermedio I-8.

El rendimiento de la etapa final fue 0,193 g (34,5% basado en un único isómero).

25 p.f.: 79,6-81,2°C.

HPLC: diastereoisómero 2, 98,8:1,2

¹H-RMN (DMSO-d₆): δ 2,0-2,10 (m, 1H), 2,55-2,70 (m, 1H), 3,0-3,10 (m, 2H), 3,17 (s, 3H), 3,45-3,55 (m, 2H), 3,55-3,75 (m, 3H), 3,85-3,92 (m, 1H), 5,24 (s, 1H), 5,38 (m, 1H), 7,0-7,15 (m, 4H), 7,25-7,50 (m, 9H).

30 EM [M-Br]⁺: 414

(* Configuración no asignada)

((*): Configuración no asignada; pueden producirse tanto los isómeros (1R) o (1S) de los compuestos anteriores. Denominados (1R) y (1S) por conveniencia).

35

Los siguientes ejemplos ilustran composiciones farmacéuticas de acuerdo con la presente invención y procedimientos para su preparación.

Ejemplo 13

Preparación de una composición farmacéutica: comprimidos

Formulación:

| | | |
|---|------------------------------------|----------|
| 5 | Compuesto de la presente invención | 5,0 mg |
| | Lactosa | 113,6 mg |
| | Celulosa microcristalina | 28,4 mg |
| | Anhídrido silícico ligero | 1,5 mg |
| | Estearato de magnesio | 1,5 mg |

10

Utilizando una máquina mezcladora, se mezclaron 15 g del compuesto de la presente invención con 340,8 g de lactosa y 85,2 g de celulosa microcristalina. La mezcla se sometió a moldeo por compresión utilizando un compactador de rodillos para obtener un material comprimido en forma de escamas. El material comprimido en forma de escamas se pulverizó utilizando un molino de martillo, y el material pulverizado se tamizó a través de un tamiz de malla 20. Al material tamizado se le añadieron una porción de 4,5 g de anhídrido silícico ligero y 4,5 g de estearato de magnesio y se mezclaron. El producto mezclado se sometió a una máquina de formación de comprimidos equipada con un sistema de matriz/punzón de 7,5 mm de diámetro, obteniendo 3.000 comprimidos cada uno de 150 mg de peso.

15

20

Ejemplo 14

Preparación de una composición farmacéutica: comprimidos recubiertos

Formulación:

| | | |
|----|------------------------------------|---------|
| 25 | Compuesto de la presente invención | 5,0 mg |
| | Lactosa | 95,2 mg |
| | Almidón de maíz | 40,8 mg |
| | Polivinilpirrolidona K25 | 7,5 mg |
| | Estearato de magnesio | 1,5 mg |
| 30 | Hidroxipropilcelulosa | 2,3 mg |
| | Polietilenglicol 6000 | 0,4 mg |
| | Dióxido de titanio | 1,1 mg |
| | Talco purificado | 0,7 mg |

35

Utilizando una máquina granuladora de lecho fluidizado, se mezclaron 15 g del compuesto de la presente invención con 285,6 g de lactosa y 122,4 g de almidón de maíz. Separadamente, se disolvieron 22,5 g de polivinilpirrolidona en 127,5 g de agua para

preparar una solución de fijación. Utilizando una máquina granuladora de lecho fluidizado, la solución de fijación se pulverizó sobre la mezcla anterior obteniendo gránulos. Se añadió a los gránulos obtenidos una porción de 4,5 g de estearato de magnesio y se mezclaron. La mezcla obtenida se sometió a una máquina formadora de comprimidos equipada con un sistema biconcavo de matriz/punzón de 6,5 mm de diámetro, obteniendo con ello 3.000 comprimidos cada uno de 150 mg de peso.

Separadamente, se preparó una solución de revestimiento por suspensión de 6,9 g de hidroxipropilmetilcelulosa 2910, 1,2 g de polietilenglicol 6000, 3,3 g de dióxido de titanio y 2,1 g de talco purificado en 72,6 g de agua. Utilizando un sistema de alto revestimiento, se revistieron los 3.000 comprimidos antes preparados con la solución de revestimiento dando los comprimidos con cubierta pelicular, cada uno de 154,5 mg de peso.

Ejemplo 15

Preparación de una composición farmacéutica: líquido para inhalación

Formulación:

| | |
|------------------------------------|--------|
| Compuesto de la presente invención | 400 µg |
| Solución salina fisiológica | 1 ml |

Se disolvió una porción de 40 mg del compuesto de la presente invención en 90 ml de disolución salina fisiológica y la solución se sometió a un volumen total de 100 ml con la misma solución salina, se distribuyó en porciones de 1 ml en ampollas con una capacidad de 1 ml y a continuación se esterilizó a 115 °C durante 30 minutos dando un líquido para inhalación.

Ejemplo 16

Preparación de una composición farmacéutica: polvo para inhalación

Formulación:

| | |
|------------------------------------|----------|
| Compuesto de la presente invención | 200 µg |
| Lactosa | 4.000 µg |

Una porción de 20 g del compuesto de la presente invención se mezcló uniformemente con 400 g de lactosa y una porción de 200 mg de esta mezcla se envasó en un inhalador de polvo para utilizar exclusivamente para producir un polvo para inhalación.

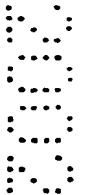
Ejemplo 17

Preparación de una composición farmacéutica: aerosol para inhalación

Formulación:

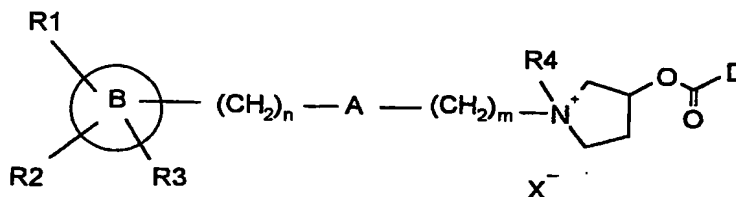
| | |
|---|-----------|
| Compuesto de la presente invención | 200 µg |
| Alcohol etílico deshidratado (absoluto) USP | 8.400 µg |
| 1,1,1,2-Tetrafluoroetano (HFC-134A) | 46.810 µg |

- 5 El concentrado de principio activo se preparó disolviendo 0,0480 g del compuesto de la presente invención en 2,0160 g de alcohol etílico. Se añadió el concentrado a un aparato de relleno apropiado. El concentrado de principio activo se distribuyó en un envase para aerosol, se purgó el espacio en cabeza del envase con nitrógeno o vapor HFC-134A (los ingredientes de purga no deben contener más de 1 ppm de oxígeno) y se cerró herméticamente con válvula. A continuación se introdujo a presión en el envase herméticamente cerrado 11,2344 g del agente propulsor HFC-134A.
- 10



REIVINDICACIONES

1.- Un compuesto de fórmula (I):



(I)

en la que

B es un grupo fenilo, naftalenilo, 5,6,7,8-tetrahidronaftalenilo, benzo[1,3]dioxolilo o bifenilo o un grupo heteroaromático de 5 a 10 miembros que contiene uno o más heteroátomos seleccionados de N, O o S;

R¹, R² y R³ representan cada uno independientemente un átomo de hidrógeno o de halógeno, o un grupo hidroxilo, fenilo, -OR⁵, -SR⁵, -NR⁵R⁶, -NHCOR⁵, -CONR⁵R⁶, -CN, -NO₂, -COOR⁵ o -CF₃ o un grupo alquilo inferior lineal o ramificado, opcionalmente sustituido;

o R¹ y R² forman juntos un anillo aromático o alicíclico o un grupo heterocíclico;

R⁵ y R⁶ representan cada uno independientemente un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo inferior lineal o ramificado, opcionalmente sustituido o forman juntos un anillo alicíclico;

n es un número entero de 0 a 4;

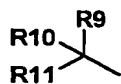
A representa un grupo seleccionado de -CH₂-, -CH=CR⁷-, -CR⁷=CH-, -CR⁷R⁸-, -CO-, -O-, -S-, -S(O)-, -S(O)₂- y -NR⁷-, en la que R⁷ y R⁸ representan cada uno independientemente un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo inferior lineal o ramificado, opcionalmente sustituido, o forman juntos un anillo alicíclico;

m es un número entero de 0 a 8;

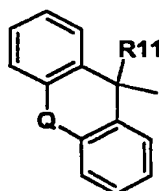
R⁴ representa un grupo alquilo inferior;

D representa un grupo de fórmula i) o ii)

i)



ii)



en las que

5

R^9 representa un grupo seleccionado de fenilo, 2-furilo, 3-furilo, 2-tienilo o 3-tienilo;

R^{10} representa un grupo seleccionado de fenilo, 2-furilo, 3-furilo, 2-tienilo, 3-tienilo o cicloalquilo de C_3-C_7 ;

10

y R^{11} representa un átomo de hidrógeno o un grupo hidroxilo, metilo o $-CH_2OH$;

estando los grupos cíclicos representados por R^9 y R^{10} opcionalmente sustituidos con uno o dos sustituyentes seleccionados de halógeno, alquilo inferior lineal o ramificado, opcionalmente sustituido, hidroxilo, alcoxi opcionalmente sustituido, nitro, ciano, $-CO_2R^{12}$ o $-NR^{12}R^{13}$, en los que R^{12} y R^{13} son idénticos o diferentes y se seleccionan de hidrógeno y grupos alquilo inferior lineales o ramificados, opcionalmente sustituidos;

15

Q representa un enlace sencillo o un grupo $-CH_2-$, $-CH_2-CH_2-$, $-O-$, $-O-CH_2-$, $-S-$, $-S-CH_2-$ o $-CH=CH-$;

20

X^- representa un anión farmacéuticamente aceptable de un ácido monovalente o polivalente;

25 incluyendo todos los estereoisómeros individuales y sus mezclas;

con la condición de que en los compuestos en los que B es fenilo, R^9 es fenilo no sustituido, R^{10} es fenilo no sustituido o cicloalquilo de C_3-C_7 no sustituido, R^{11} es hidrógeno o hidroxilo, no pudiendo entonces la secuencia $-(CH_2)_n-A-(CH_2)_m-$ ser uno de metileno, etileno o propileno.

30

2.- Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que B representa un grupo fenilo, pirrolilo, tienilo, furilo, bifenilo, naftalenilo, 5,6,7,8-tetrahidronaftalenilo, benzo[1,3]dioxolilo, imidazolilo o benzotiazolilo.

5 3.- Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 2, en el que B representa un grupo fenilo, tienilo o pirrolilo.

4.- Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que R¹, R² y R³ representan cada uno independientemente un
10 átomo de hidrógeno o un átomo de halógeno, o un grupo hidroxilo, metilo, terc-butilo, -CH₂OH, 3-hidroxipropilo -OMe, -NMe₂, -NHCOMe, -CONH₂, -CN, -NO₂, -COOMe o -CF₃.

15 5.- Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 4, en el que R¹, R² y R³ representa cada uno independientemente hidrógeno, flúor, cloro o hidroxilo.

6.- Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que n = 0 ó 1; m es un número entero de 1 a 6; y A representa un
20 grupo -CH₂-, -CH=CH-, -CO-, -NMe-, -O- o -S-.

7.- Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 6, en el que A es un grupo -CH₂-, -CH=CH- o -O-.

8.- Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 6, en el que el
25 grupo pirrolidinio está sustituido en el átomo de nitrógeno con un grupo alquilo de C₁-C₄ y otro grupo seleccionado de 3-fenoxipropilo, 2-fenoxietilo, 3-fenilalilo, fenetilo, 3-fenilpropilo, 3-(3-hidroxifenoxi)propilo, 3-(4-fluorofenoxi)propilo, 3-tien-2-ilpropilo, 4-oxo-4-tien-2-ilbutilo, 2-benciloxietilo, 3-o-toliloxipropilo, 3-(3-cianofenoxi)propilo, 3-(metilfenilamino)propilo, 3-fenilsulfanilpropilo, 4-oxo-4-fenilbutilo, 4-(4-fluorofenil)-
30 4-oxobutilo, 3-(2-clorofenoxi)propilo, 3-(2,4-difluorofenoxi)propilo, 3-(4-metoxifenoxi)propilo y 3-(benzo[1,3]dioxol-5-iloxi)propilo.

9.- Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 8, en el que el
35 grupo pirrolidinio está sustituido en el átomo de nitrógeno con un grupo alquilo de C₁-C₄ y otro grupo seleccionado de 3-fenoxipropilo, 2-fenoxietilo, 3-fenilalilo, fenetilo, 3-fenilpropilo, 3-(3-hidroxifenoxi)propilo, 3-(4-fluorofenoxi)propilo, 4-(4-fluorofenil)-4-oxobutilo o 3-tien-2-ilpropilo.

10.- Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que D es un grupo de fórmula i), y en el que R⁹ es un grupo seleccionado de fenilo, 2-tienilo o 2-furilo; R¹⁰ es un grupo seleccionado de fenilo, 2-tienilo, ciclohexilo o ciclopentilo; y R¹¹ es un grupo hidroxilo.

11.- Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, en el que D es un grupo de fórmula ii), y en el que Q es un enlace sencillo o un átomo de oxígeno y R¹¹ es un átomo de hidrógeno o un grupo hidroxilo.

12.- Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que X⁻ es cloruro, bromuro, trifluoroacetato o metanosulfonato.

13.- Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que el carbono en la posición 3 del anillo de pirrolidinio tiene configuración R.

14.- Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, en el que el carbono en la posición 3 del anillo de pirrolidinio tiene configuración S.

15.- Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10 y 12 a 14, en el que D es un grupo de fórmula i) y el carbono sustituido con R⁹, R¹⁰ y R¹¹ tiene configuración R.

16.- Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10 y 12 a 14, en el que D es un grupo de fórmula i) y el carbono sustituido con R⁹, R¹⁰ y R¹¹ tiene configuración S.

17.- Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, que es un único isómero.

18.- Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, que es uno de:

35 Trifluoroacetato de 3-(2-hidroxi-2,2-ditien-2-ilacetoxi)-1-metil-1-fenilpirrolidinio
Bromuro de 3-(2-hidroxi-2,2-ditien-2-ilacetoxi)-1-metil-1-(2-fenoxi-etil)pirrolidinio
Bromuro de 3-(2-hidroxi-2,2-ditien-2-ilacetoxi)-1-metil-1-(3-tien-2-ilpropil)pirrolidinio

- Bromuro de 3-(2-hidroxi-2,2-ditien-2-ilacetoxi)-1-metil-1-(3-fenoxipropil) pirrolidinio
- Trifluoroacetato de 3-(2-hidroxi-2,2-ditien-2-ilacetoxi)-1-metil-1-(3-fenilalil)pirrolidinio
- Trifluoroacetato de 3-(2-hidroxi-2,2-ditien-2-ilacetoxi)-1-metil-1-(4-oxo-4-tien-2-ilbutil)pirrolidinio
- 5 Trifluoroacetato de 1-[4-(4-fluorofenil)-4-oxobutil]-3-(2-hidroxi-2,2-ditien-2-ilacetoxi)-1-metilpirrolidinio
- Trifluoroacetato de 1-etil-3-(2-hidroxi-2,2-ditien-2-ilacetoxi)-1-[3-(3-hidroxi-fenoxi)propil]pirrolidinio
- 10 Trifluoroacetato de 3-(2-hidroxi-2,2-ditien-2-ilacetoxi)-1-metil-1-(3-pirrol-1-ilpropil)pirrolidinio
- Trifluoroacetato de 3-(2-hidroxi-2,2-ditien-2-ilacetoxi)-1-metil-1-[6-(4-fenilbutoxi)hexil]pirrolidinio
- Trifluoroacetato de 1-(2-benciloxietil)-3-(2-ciclohexil-2-fur-2-il-2-hidroxiacetoxi)-1-metilpirrolidinio
- 15 Trifluoroacetato de 1-[3-(3-cianofenoxi)propil]-3-(2-ciclohexil-2-fur-2-il-2-hidroxiacetoxi)-1-metilpirrolidinio
- Trifluoroacetato de 3-(2-ciclohexil-2-fur-2-il-2-hidroxiacetoxi)-1-metil-1-[3-(naftalen-1-iloxi)propil]pirrolidinio
- 20 Trifluoroacetato de 3-(2-ciclohexil-2-fur-2-il-2-hidroxiacetoxi)-1-metil-1-[3-(metilfenilamino)propil]pirrolidinio
- Trifluoroacetato de 3-(2-ciclohexil-2-fur-2-il-2-hidroxiacetoxi)-1-etil-1-(3-fenilsulfanilpropil)pirrolidinio
- Trifluoroacetato de 1-[3-(benzotiazol-2-iloxi)propil]-3-(2-ciclohexil-2-fur-2-il-2-hidroxiacetoxi)-1-metilpirrolidinio
- 25 Bromuro de 3-(2-ciclopentil-2-hidroxi-2-fenilacetoxi)-1-metil-1-(3-fenoxipropil)pirrolidinio
- Trifluoroacetato de 3-(2-ciclopentil-2-hidroxi-2-fenilacetoxi)-1-metil-1-[3-(2,4,6-trimetilfenoxi)propil]pirrolidinio
- 30 Trifluoroacetato de 1-[3-(2-clorofenoxi)propil]-3-(2-ciclopentil-2-hidroxi-2-fenilacetoxi)-1-metilpirrolidinio
- Trifluoroacetato de 3-(2-ciclopentil-2-hidroxi-2-fenilacetoxi)-1-metil-1-[3-(3-trifluorometilfenoxi)propil]pirrolidinio
- Trifluoroacetato de 1-[3-(bifenil-4-iloxi)propil]-3-(2-ciclopentil-2-hidroxi-2-fenilacetoxi)-1-metilpirrolidinio
- 35 Trifluoroacetato de 3-(2-ciclopentil-2-hidroxi-2-fenilacetoxi)-1-[3-(2,4-difluorofenoxi)propil]-1-metilpirrolidinio

Trifluoroacetato de 3-(2-ciclopentil-2-hidroxi-2-fenilacetoxi)-1-etil-1-[3-(4-metoxifenoxi)propil]-pirrolidinio

Trifluoroacetato de 3-(2-ciclopentil-2-hidroxi-2-fenilacetoxi)-1-metil-1-[3-(5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-iloxi)propil]pirrolidinio

5 Trifluoroacetato de 3-(2-ciclopentil-2-hidroxi-2-fenilacetoxi)-1-metil-1-[3-(1-metil-1H-imidazol-2-ilsulfanil)propil]pirrolidinio

Bromuro de 1-metil-1-fenetil-3-(9H-xanten-9-ilcarboniloxi)pirrolidinio

Bromuro de 1-metil-1-(3-fenoxipropil)-3-(9H-xanten-9-ilcarboniloxi)pirrolidinio

10 Trifluoroacetato de 1-[3-(benzo[1,3]dioxol-5-iloxi)propil]-1-metil-3-(9H-xanten-9-ilcarboniloxi)pirrolidinio

Trifluoroacetato de 1-[3-(2-carbamoilfenoxi)propil]-1-metil-3-(9H-xanten-9-ilcarboniloxi)pirrolidinio

Trifluoroacetato de 1-[3-(3-dimetilaminofenoxi)propil]-1-metil-3-(9H-xanten-9-ilcarboniloxi)pirrolidinio

15 Trifluoroacetato de 1-[3-(4-acetilaminofenoxi)propil]-1-metil-3-(9H-xanten-9-ilcarboniloxi)pirrolidinio

Trifluoroacetato de 1-[3-(4-metoxicarbonilfenoxi)propil]-1-metil-3-(9H-xanten-9-ilcarboniloxi)pirrolidinio

20 Trifluoroacetato de 1-metil-1-[3-(4-nitrofenoxi)propil]-3-(9H-xanten-9-ilcarboniloxi)pirrolidinio, y

Trifluoroacetato de 1-[3-(4-hidroximetilfenoxi)propil]-1-metil-3-(9H-xanten-9-ilcarboniloxi)pirrolidinio.

19.- Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, que es uno de:

25

Bromuro de (3R)-3-(2-hidroxi-2,2-ditien-2-ilacetoxi)-1-metil-1-fenetilpirrolidinio

Bromuro de (1*, 3R)-3-(2-hidroxi-2,2-ditien-2-ilacetoxi)-1-metil-1-fenetilpirrolidinio (diastereoisómero 1)

30 Bromuro de (1*, 3R)-3-(2-hidroxi-2,2-ditien-2-ilacetoxi)-1-metil-1-fenetilpirrolidinio (diastereoisómero 2)

Bromuro de (3S)-3-(2-hidroxi-2,2-ditien-2-ilacetoxi)-1-metil-1-fenetilpirrolidinio

Bromuro de (3R)-3-(2-hidroxi-2,2-ditien-2-ilacetoxi)-1-metil-1-(2-fenoxietil)-pirrolidinio

35 Bromuro de (1*, 3R)-3-(2-hidroxi-2,2-ditien-2-ilacetoxi)-1-metil-1-(2-fenoxietil)pirrolidinio (diastereoisómero 1)

Bromuro de (1*, 3R)-3-(2-hidroxi-2,2-ditien-2-ilacetoxi)-1-metil-1-(2-fenoxietil)pirrolidinio (diastereoisómero 2)

- Bromuro de (3S)-3-(2-hidroxi-2,2-ditien-2-ilacetoxi)-1-metil-1-(2-fenoxietil)pirrolidinio
- Bromuro de (1*,3S)-3-(2-hidroxi-2,2-ditien-2-ilacetoxi)-1-metil-1-(2-fenoxietil)pirrolidinio (diastereoisómero 1)
- Bromuro de (1*,3S)-3-(2-hidroxi-2,2-ditien-2-ilacetoxi)-1-metil-1-(2-fenoxietil)pirrolidinio (diastereoisómero 2)
- 5 Bromuro de (3R)-3-(2-hidroxi-2,2-ditien-2-ilacetoxi)-1-metil-1-(3-tien-2-ilpropil)pirrolidinio
- Bromuro de (3R)-3-(2-hidroxi-2,2-ditien-2-ilacetoxi)-1-metil-1-(3-fenoxipropil)pirrolidinio
- 10 Bromuro de (1*,3R)-3-(2-hidroxi-2,2-ditien-2-ilacetoxi)-1-metil-1-(3-fenoxipropil)pirrolidinio (diastereoisómero 1)
- Bromuro de (1*,3R)-3-(2-hidroxi-2,2-ditien-2-ilacetoxi)-1-metil-1-(3-fenoxipropil)pirrolidinio (diastereoisómero 2)
- Bromuro de (3S)-3-(2-Hidroxi-2,2-ditien-2-ilacetoxi)-1-metil-1-(3-fenoxipropil)pirrolidinio
- 15 Trifluoroacetato de (3R)-3-[(2R)-2-ciclohexil-2-fur-2-il-2-hidroxiacetoxi]-1-etil-1-(3-fenilsulfanilpropil)pirrolidinio
- Trifluoroacetato de (3S)-3-[(2R)-2-ciclohexil-2-fur-2-il-2-hidroxiacetoxi]-1-etil-1-(3-fenilsulfanilpropil)pirrolidinio
- 20 Bromuro de (3R)-3-[(2R)-2-ciclopentil-2-hidroxi-2-fenilacetoxi]-1-metil-1-(3-fenoxipropil)pirrolidinio
- Bromuro de (1*,3R)-3-[(2R)-2-ciclopentil-2-hidroxi-2-fenilacetoxi]-1-metil-1-(3-fenoxipropil)pirrolidinio (diastereoisómero 1)
- Bromuro de (1*,3R)-3-[(2R)-2-ciclopentil-2-hidroxi-2-fenilacetoxi]-1-metil-1-(3-fenoxipropil)pirrolidinio (diastereoisómero 2)
- 25 Bromuro de (3S)-3-[(2R)-2-ciclopentil-2-hidroxi-2-fenilacetoxi]-1-metil-1-(3-fenoxipropil)pirrolidinio
- Bromuro de (1*,3S)-3-[(2R)-2-ciclopentil-2-hidroxi-2-fenilacetoxi]-1-metil-1-(3-fenoxipropil)pirrolidinio (diastereoisómero 1)
- 30 Bromuro de (1*,3S)-3-[(2R)-2-ciclopentil-2-hidroxi-2-fenilacetoxi]-1-metil-1-(3-fenoxipropil)pirrolidinio (diastereoisómero 2)
- Bromuro de (3R)-3-[(2S)-2-ciclopentil-2-hidroxi-2-fenilacetoxi]-1-metil-1-(3-fenoxipropil)pirrolidinio
- Bromuro de (3S)-3-[(2S)-2-ciclopentil-2-hidroxi-2-fenilacetoxi]-1-metil-1-(3-fenoxipropil)pirrolidinio
- 35 Bromuro de (3R)-1-metil-1-fenetil-3-(9H-xanten-9-ilcarboniloxi)pirrolidinio
- Bromuro de (1*,3R)-1-metil-1-fenetil-3-(9H-xanten-9-ilcarboniloxi)pirrolidinio

(diastereoisómero 1)

Bromuro de (1*,3R)-1-metil-1-fenetil-3-(9H-xanten-9-ilcarboniloxi)pirrolidinio

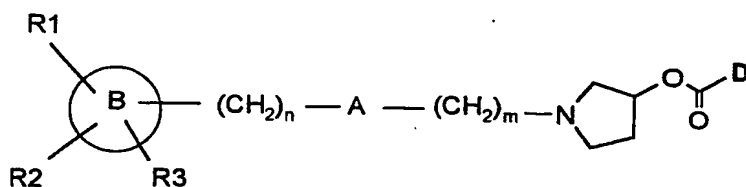
(diastereoisómero 2), y

Bromuro de (3S)-1-metil-1-fenetil-3-(9H-xanten-9-ilcarboniloxi)pirrolidinio.

5

20.- Un procedimiento para producir un compuesto de fórmula (I), como se ha definido en una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, que comprende hacer reaccionar un agente de alquilación de fórmula R4-W con un compuesto intermedio de fórmula (II)

10



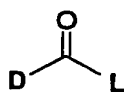
(II)

en la que m, n, A, B, D, R1, R2, R3 y R4 son como se han definido en la reivindicación 1 y W es cualquier grupo eliminable adecuado.

15

21.- Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 20, en el que el compuesto de fórmula (II) se obtiene por reacción de un compuesto de fórmula (V)

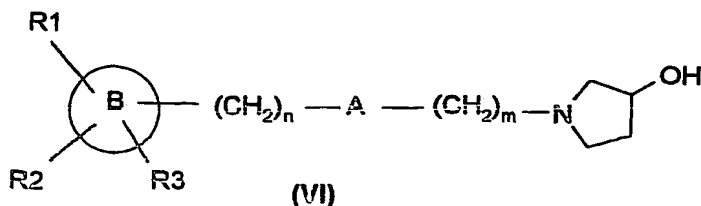
20



(V)

en la que D es como se ha definido en la reivindicación 1 y L es un grupo eliminable, con un compuesto de fórmula (VI)

25



(VI)

en la que m, n, A, B, D, R1, R2 y R3 son como se han definido en la reivindicación 1.

22.- Un compuesto de fórmula (II) que es uno de:

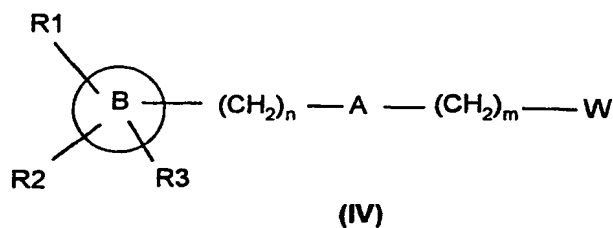
- 5 éster (3R)-1-(2-fenoxietil)pirrolidin-3-ílico del ácido 2-hidroxi-2,2-ditien-2-ilacético
 éster (3R)-1-(3-fenoxipropil)pirrolidin-3-ílico del ácido 2-hidroxi-2,2-ditien-2-ilacético
 éster (3R)-1-(3-tien-2-ilpropil)pirrolidin-3-ílico del ácido 2-hidroxi-2,2-ditien-2-
 ilacético, y
 10 éster (3R)-1- fenetilpirrolidin-3-ílico del ácido 2-hidroxi-2,2-ditien-2-ilacético.

23.- Un compuesto de fórmula (VI) que es uno de

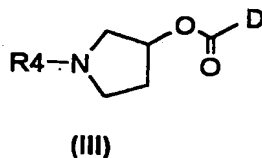
- (3R)-1-(3-fenoxipropil)pirrolidin-3-ol y
 15 (3R)-1-(3-tien-2-ilpropil)pirrolidin-3-ol.

24.- Un procedimiento para producir un compuesto de fórmula (I),
 como se ha definido en una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, que compren-
 de

- 20 hacer reaccionar un agente de alquilación de fórmula (IV):



- 25 en la que m, n, A, B, D, R1, R2 y R3 son como se han definido en la reivindicación 1 y
 W representa cualquier grupo eliminable adecuado, con un compuesto intermedio de
 fórmula (III)



en la que R4 y D son como se han definido en la reivindicación 1.

25.- Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 19, mezclado con un excipiente o vehículo farmacéuticamente aceptable.

26.- Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 19, para el tratamiento de un estado patológico o enfermedad susceptible de mejorar por antagonismo de los receptores muscarínicos M3.

27.- El uso de un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 19 en la preparación de un medicamento para el tratamiento de un estado patológico o enfermedad susceptible de mejorar por antagonismo de los receptores muscarínicos M3.

28.- El uso de acuerdo con la reivindicación 27, en el que el estado patológico es una enfermedad o trastorno respiratorio, urológico o gastrointestinal.

29.- Un método para tratar un sujeto afectado de un estado patológico o enfermedad susceptible de mejorar por antagonismo de los receptores muscarínicos M3, que comprende administrar a dicho sujeto una cantidad eficaz de un compuesto como se ha definido en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 19.

30.- Un método de acuerdo con la reivindicación 29, en el que el estado patológico es una enfermedad o trastorno respiratorio, urológico o gastrointestinal.

31.- Una combinación de productos, que comprende:
(i) un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 19; y
(ii) otro compuesto eficaz en el tratamiento de una enfermedad o trastorno respiratorio, urológico o gastrointestinal para uso simultáneo, separado o secuencial.

32.- Una combinación de productos de acuerdo con la reivindicación 31, que comprende:
(i) un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 19; y
(ii) un agonista β_2 , esteroide, fármaco antialérgico, inhibidor de la fosfodiesterasa IV y/o antagonista del leucotrieno D4 (LTD4) para uso simultáneo, separado o secuencial en el tratamiento de una enfermedad respiratoria

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☐ **BLACK BORDERS**
- ☐ **IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES**
- ☐ **FADED TEXT OR DRAWING**
- ☐ **BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING**
- ☐ **SKEWED/SLANTED IMAGES**
- ☐ **COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS**
- ☐ **GRAY SCALE DOCUMENTS**
- ☐ **LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT**
- ☐ **REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY**
- ☐ **OTHER:** _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.